Spezielle

Pathologie und Therapie innerer Krankheiten

herausgegeben von

Friedrich Kraus und Theodor Brugsch

I. Band: Erkrankungen des Stoffwechsels.
Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion.

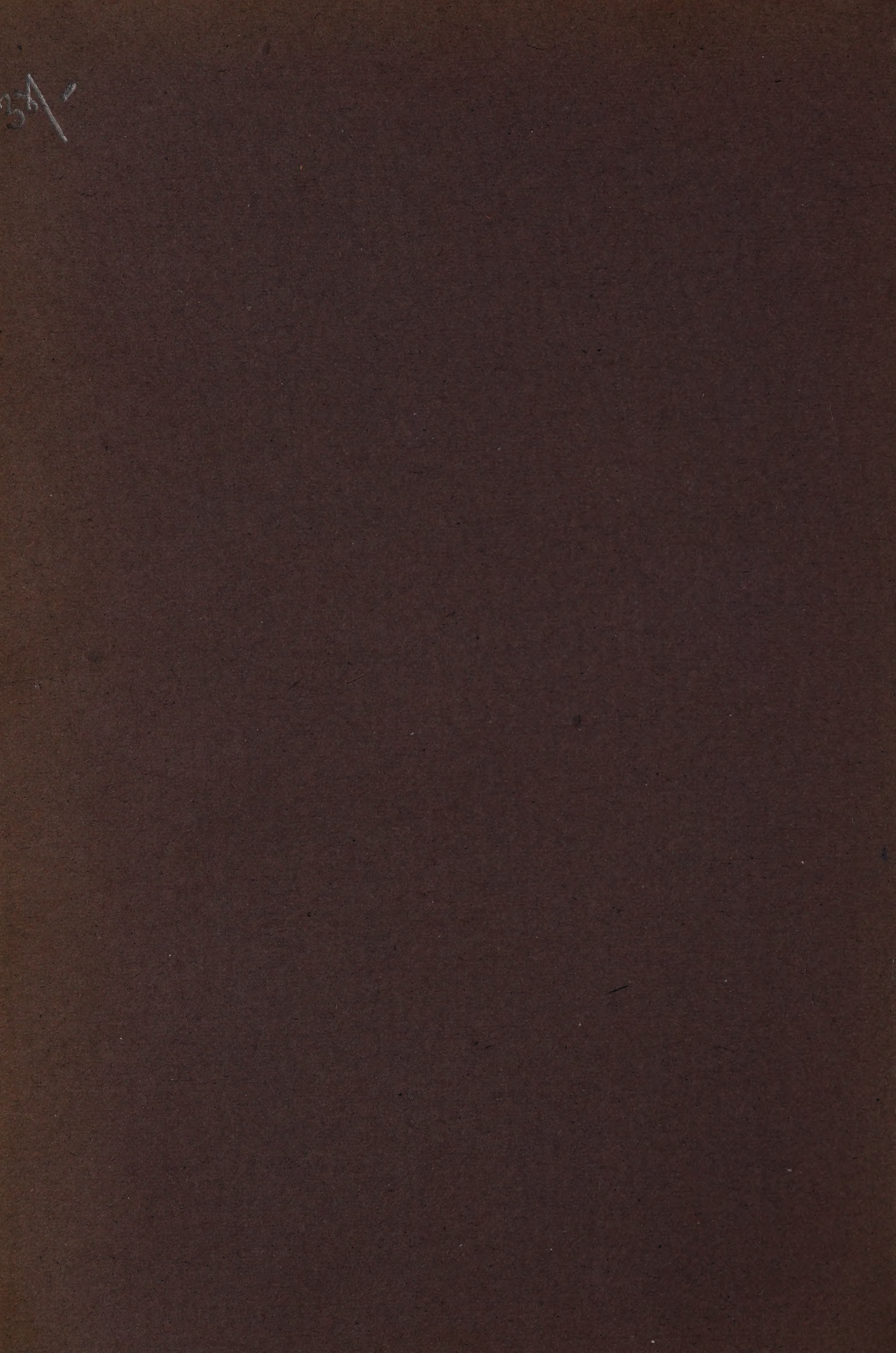
Bearbeitet

von

Theodor Brugsch.... Berlin
Hans Eppinger......... Wien
Rahel Hirsch............ Berlin
Albert Kocher........... Bern
Magnus Levy............ Berlin
L. Lichtwitz............... Altona
Georg Peritz............ Berlin
Wilhelm Scholz........ Graz
Fr. Umber.................. Berlin

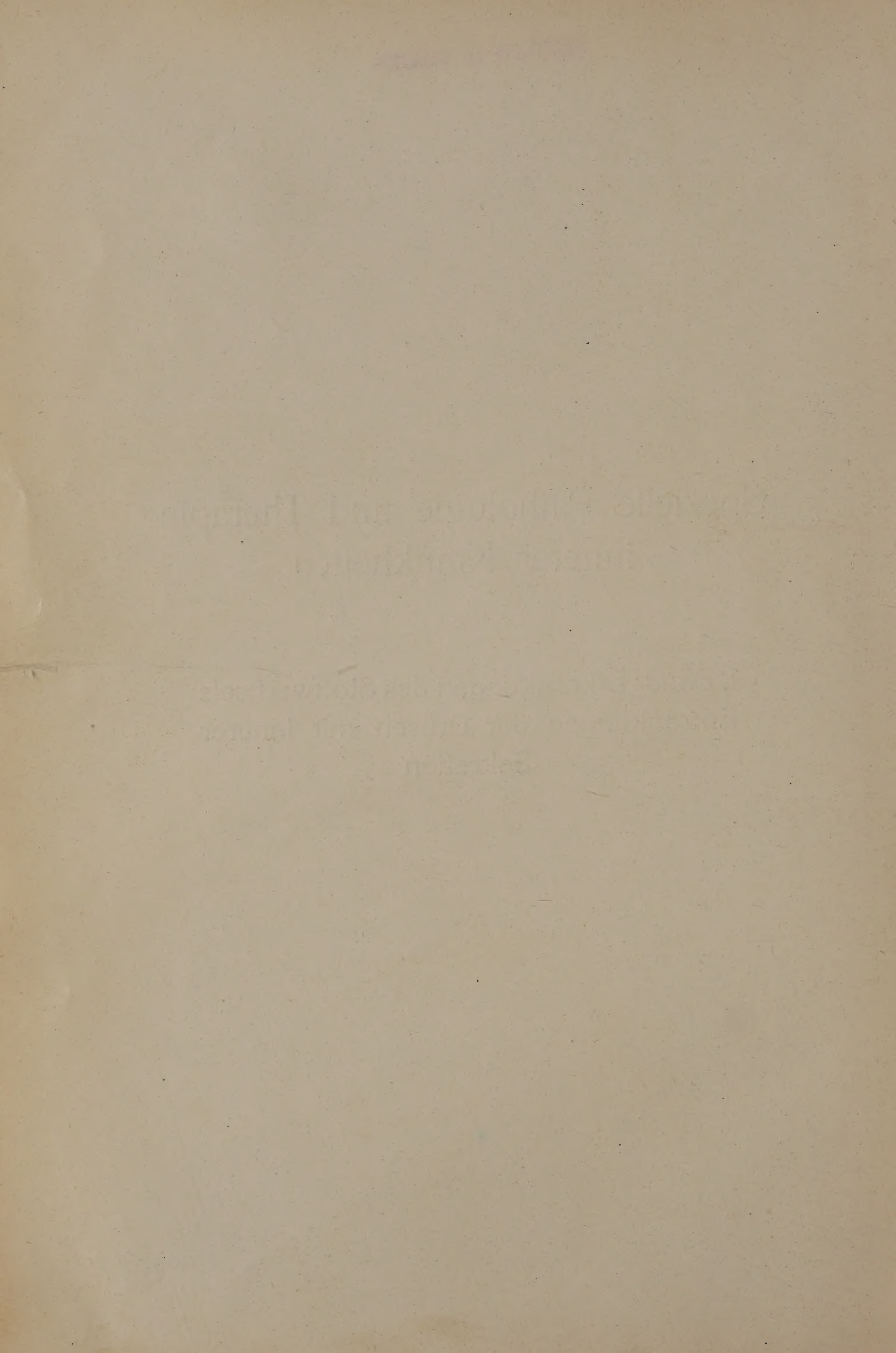
Urban & Schwarzenberg Berlin und Wien





Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten

I. Band: Erkrankungen des Stoffwechsels
Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion



Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten

herausgegeben von

Friedrich Kraus und Theodor Brugsch

I. Band: Erkrankungen des Stoffwechsels Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion

Mit 143 Textabbildungen und 31 farbigen Tafeln

Bearbeitet

von

Theodor Brugsch . . . . Berlin
Hans Eppinger . . . . . Wien
Rahel Hirsch . . . . Berlin
Albert Kocher . . . . . . Bern
Ad. Magnus-Levy . . . . Berlin
L. Lichtwitz . . . . Göttingen
Georg Peritz . . . . Berlin
Wilhelm Scholz . . . . . Graz
Fr. Umber . . . . Berlin

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN N 24
FRIEDRICHSTRASSE 105 B

1919

WIEN I
MAXIMILIANSTRASSE 4

Vorwort.

Schon ein Dezennium ändert den Stand der Medizin in der heutigen Zeit, wo nosologische Beobachtungen und wissenschaftliche Erforschung nicht mehr alleinige Domäne der Universitätskliniken sind, sondern wo in Krankenhäusern und von praktischen Ärzten in gleicher Weise beobachtet und geforscht wird. So war es wenigstens in dem ersten Jahrzehnt unseres Jahrhunderts. Man vergleiche einmal den Stand unserer medizinischen Kenntnisse um 1900, wie er etwa durch die deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts „ausgeprägt" ist, mit dem Stande unserer Kenntnisse zu Beginn des Krieges. Jede noch so kurze Epoche medizinischer Entwicklung bedarf aber, sofern ihre Ergebnisse Eingang in die tägliche Praxis des Arztes finden sollen, einer literarischen Ausarbeitung. In keinem Berufe ist eine so ständige erneute Durchbildung des Berufstätigen notwendig wie in der Medizin zum Wohle der Kranken, in keinem Berufe ist dabei aber auch der Fleiß und die Lust zur beruflichen Weiterbildung so groß wie in der Medizin. Jede literarische Ausprägung unseres Wissens in zusammenhängender, umfassender Darstellung macht aber auch der Medizin als Wissenschaft Propaganda, schafft ihr unter den Ärzten ständig neue Mitarbeiter, regt sie an nicht nur zur Kritik, sondern auch zu positiven Leistungen. So hat ein medizinisches Sammelwerk gewissermaßen eine doppelte Bedeutung: Es wirkt belehrend und es wirkt fermentartig. Es muß aber eine Vorbedingung erfüllen: Es muß bei aller Vollständigkeit lesbar sein. Ein allzu großer Umfang des Werkes wäre doppelte Energieverschwendung. Nicht jede Arbeit ist wert, der Nachwelt erhalten zu werden; meist genügt es, wenn Jahresberichte sie registrieren. Wer für Jahresberichte tätig war, kann es beurteilen, wie viele Arbeiten als Nachläufer gewissermaßen immer wieder in dieselbe Kerbe hauen, ohne im einzelnen mehr oder weniger zu sagen wie Dutzende ihresgleichen. Soll ein Sammelwerk lesbar sein, so soll es aber auch den Charakter des wissenschaftlichen Werkes nicht einbüßen, d. h. die Forschung soll darauf basieren können. Wir können, wie gesagt, nicht mehr Arzt und ärztlichen Forscher trennen, die medizinische Forschung ist dem Zuge der Zeit vorangeeilt, sie ist in den letzten Jahrzehnten demokratisch geworden.

Wie konnte Lesbarkeit und wissenschaftlicher Charakter der einzelnen Abhandlungen in dem großen Gebäude der Medizin durchgeführt werden? Das war die Hauptschwierigkeit des Unternehmens; dazu kam noch eines: stets in den Vordergrund die Durchführung rein klini-

scher Betrachtungsweise zu stellen und der Therapie ihr voll zu beanspruchendes Recht einzuräumen. Wir glauben, daß uns unser gestecktes Ziel trotz aller Widrigkeiten des Geschicks infolge des unseligen Krieges gelungen ist, u. zw. durch die Hilfe unserer Mitarbeiter, die in dem Werk ihre Spezialgebiete bearbeitet haben. Kritische Sichtung und scharfe Fassung war die Parole! Wir können nicht umhin, allen unseren Mitarbeitern unseren herzlichsten Dank für die treue Hilfe am Gelingen des Ganzen auszusprechen, und besonders auch, daß sie durchgehalten haben trotz des Krieges. Ja der Krieg! 1913 wurde das Werk begonnen; noch waren die ersten Bände nicht fertig erschienen, als der Krieg mit seinen veränderten Mitteln die meisten Ärzte in Anspruch nahm. Friedenswissenschaftliche Forschung mußte darniederliegen; was in fast fünfjähriger Kriegszeit an Forschungsarbeit im Stile der Friedensforschung geleistet wurde, trägt im ganzen den Charakter der Dürftigkeit an sich. Dafür hat unserer Wissenschaft der Krieg viel an Erfahrungen geschenkt, die niemals der Friedensarbeiter sich hätte erträumen lassen. Wir sind Kriegsgewinnler geworden; nicht nur in der Neurologie, vor allem auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten. Eine solche Fülle von wertvollen Beobachtungen mußte auch unserem Werke zugute kommen. Wir werden außerdem in einem Schlußbande zusammenhängend diese Erfahrungen bei den Infektionskrankheiten als Ergänzung zu unseren bisherigen Kenntnissen zur Darstellung bringen und damit auch noch das Werk durchaus neuzeitlich gestalten. Der scharfe Strich, den der Krieg unter die Friedenswissenschaft gezogen hatte, kann heute wieder ausradiert werden und wir übergeben der ärztlichen Leserwelt das Werk zweifelsohne voll auf der Höhe der Wissenschaft zur Friedensarbeit.

Berlin.

Kraus und Brugsch.

Inhalt.

Seite

Diabetes mellitus. Von Prof. Dr. **Ad. Magnus-Levy**, Berlin.

1. Physiologisch-chemische Einleitung 1
   Abbau und Aufbau von Zucker 4
2. Die verschiedenen Glykosurien, namentlich die experimentellen 5
   Alimentäre Glykosurie — Piqûrediabetes — Vergiftungsglykosurien — Adrenalin (Nebenniere) — Pankreasdiabetes — Phlorrhizindiabetes, Nierendiabetes — Die Leber als diabetogenes Organ
3. Die diabetischen Stoffwechselstörungen 12
   Ernährungszustand und allgemeiner Umsatz (Calorienbedarf) — Eiweißumsatz — Kohlenhydratstoffwechsel — Abhängigkeit der Glykosurie von der Nahrung — Glykosurie und Muskelarbeit — Abhängigkeit der Glykosurie von psychischen Einflüssen — Fettstoffwechsel — Lipämie — Acidosis, Ketonurie — Klinische Bedeutung der Ketonurie — Wasserumsatz — Aschenhaushalt
4. Ätiologisches, Statistisches 33
   Infektionskrankheiten — Intoxikation — Physische Einflüsse, Traumen, Gehirnkrankheiten — Ernährung — Diabetes bei Gicht und Fettsucht — Diabetes bei Ehegatten — Erblichkeit — Statistisches
5. Formen und Verlauf des Diabetes 41
   Der schwere Diabetes — Die mittelschwere Form — Die leichte Form — Heilung — Beginn und Verlauf
6. Die Organe im Diabetes 45
   Verdauungsorgane — Respirationsorgane — Circulationsorgane — Harnorgane — Geschlechtsorgane — Haut — Nervensystem — Bewegungsorgane — Auge — Die Gehör- und die anderen Sinnesorgane
7. Theoretisches 59
8. Behandlung des Diabetes 63
   Diätetische Behandlung — Feststellung der Toleranzgrenze und der Form des Diabetes — Soll der Diabetiker immer zuckerfrei gehalten werden? — Weitere „Kohlenhydratkuren" — Bewegung — Mineralwässer, Bäder und Luftkurorte — Arzneibehandlung — Behandlung des Coma diabeticum — Literatur

Maltosurie, Pentosurie, Lävulosurie, Laktosurie 86

Intermediäre Stoffwechselstörungen. Von Prof. Dr. **Fr. Umber**, Berlin.
Mit 1 farbigen Tafel und 2 Textabbildungen.

Aminosäurediathesen 93
Cystinurie 95
Diagnose — Therapie — Literatur
Diaminurie 105
Alkaptonurie 106
Klinische Symptomatologie — Therapie — Literatur
Physiologie und Pathologie der Wasserausscheidung.
Diabetes insipidus 121
Prognose — Therapie — Literatur
Die Kachexie 138
Literatur 147

Seite

Die Gicht. Von Prof. Dr. **Th. Brugsch**, Berlin. Mit 4 farbigen, 4 schwarzen Tafeln und 9 Textabbildungen 149
Klinik der Gicht 150
Der akute Gichtanfall 151
Die Ablagerungen der Harnsäure 154
Tophi — Die Bedeutung der Heberdenschen Knoten — Die röntgenologisch nachweisbaren Gichtherde in den Gelenken und Knochen
Die Gichtgelenke und Gelenkdeformitäten bei der Gicht . 162
Differentialdiagnose chronisch deformierender Gelenkveränderungen gegenüber der Gicht 165
Die Gichtherde in den Nieren und das anatomische Verhalten der Nieren bei der Gicht 168
Beziehungen der Nephrolithiasis und Gicht 172
Verdauungstractus 174
Vorboten des Anfalles von seiten des Magentractus — Symptome von seiten der Mundrachenhöhle — Magen — Darm — Leber
Kreislauforgane 177
Atmungsorgane 179
Nervensystem 179
Sinnesorgane — Mikroskopisches und chemisches Verhalten der Gichtablagerungen — Die chemische Zusammensetzung der gichtischen Ablagerungen
Die Harnsäure 184
Physiologie des Harnsäure- bzw. Purinstoffwechsels . . 186
Harnsäure im Blute 190
Die Menge der Harnsäure im Blute des Gichtikers? 192
Die stoffwechselpathologischen Eigentümlichkeiten des Gichtanfalls — Die arthritisch-uratische Entzündung und die Tophi — Die Einteilung der Gicht vom stoffwechselpathologischen Standpunkt aus — Die Nierengicht vom stoffwechselpathologischen Standpunkt — Die hyperurikämische Form der Gicht — Anhang: Einige neue Gichttheorien
Gichtanlage, Vererbung und Ätiologie 206
Klinisch-diagnostische Einteilung der Gicht 207
Die polyartikuläre Form der Gicht — Die klinische Sonderstellung der Nierengicht — Die Beziehungen der Gicht zu Diabetes und Fettsucht (Fettleibigkeit) — Beziehungen zwischen Gicht und Rheumatismus — Die Prognose der Gicht
Die Behandlung der Gicht 222
Die Behandlung des akuten Gichtanfalles — Die Therapie des Intervalls — Medikamentöse Therapie
Literatur 235

Über die Bildung von Niederschlägen und Konkrementen im Harn und in den Harnwegen. Von Prof. Dr. **L. Lichtwitz**, Göttingen. Mit 8 schwarzen Tafeln.
Einleitung 239
A. Allgemeine Bedingungen der Niederschlagsbildung.
I. Physikalisch-chemische Vorbemerkungen 241
II. Der Harn als wässerige Lösung 246
III. Der Harn als kolloidales System 249
IV. Die Bildung von Niederschlägen im Harn 253
B. Spezieller Teil.
I. Die Phosphaturie 254
Der Phosphorstoffwechsel — Der Kalkstoffwechsel — Der Magnesiumstoffwechsel — Die Behandlung der Phosphaturie

*

Seite

II. Die Oxalurie 270
Die Physiologie des Oxaluriestoffwechsels — Die Pathologie des Oxaluriestoffwechsels — Die Entstehung des Sediments von oxalsaurem Kalk — Die Behandlung der Oxalurie
III. Uraturie 280
IV. Cystinurie 286
C. Die Bildung der Konkremente 286
Die Entstehung der Steinkerne — Die sekundäre Steinbildung
Literatur 293

Fettsucht. Von Prof. Dr. **Th. Brugsch**, Berlin.
Definition 297
Das Normalgewicht und seine Berechnung 297
Die Verteilung des Fettes 302
Zur Physiologie des Fettstoffwechsels 303
Der Umsatz des Fettes — Die Größe des Gesamtumsatzes beim Menschen und ihre Abhängigkeit von äußeren Faktoren — Die Steigerung des Umsatzes durch körperliche Arbeit
Die specifisch dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe 311
Entstehung der Fettsucht durch Überkost (Surmenage) und Trägheit 312
Konstitutionelle Fettsucht 316
Langfristige Respirationsanalysen Fettsüchtiger . . 317
Kurzfristige Respirationsversuche 321
Das Wesen der endogenen Fettsucht 323
Klinik der Fettsucht 327
Allgemeinätiologische Faktoren 328
Allgemeines klinisches Bild der Fettsucht 332
Worin liegt die Gefahr der Fettsucht — Die Belastung des Kreislaufes bei der Fettsucht — Herz und Gefäßsystem des Fettsüchtigen
Verhalten der Atmungsorgane 341
Die Störungen von seiten der Verdauungsorgane 342
Fettleber 346
Der Urogenitalapparat 348
Besondere Formen der Fettsucht 352
Die hypophysäre Fettsucht — Kastrationsfettsucht, Eunuchenfettsucht, Eunuchoidismus — Die dysthyreogene Fettsucht — Die Dercumsche Krankheit
Die Prognose der Fettsucht 363
Einige Gesichtspunkte hinsichtlich der Prophylaxe der Fettsucht 365
Allgemeine Indikationen der Entfettungskuren 370
Spezielle Indikationen 371
Methodik der Entfettungskuren und ihre Auswahl . . . 373
Diätetische Entfettungskuren — Intensive Entfettungskuren — Vegetarische Entfettungskuren — Was kann man mit einer intensiven Entfettungskur erreichen und wie lange ist sie durchführbar — Beschränkung der Wasserzufuhr — Einschaltung von Fasttagen oder Tagen mit starker Beschränkung der Kost — Mineralwasserkuren — Steigerung des Umsatzes durch körperliche Bewegung
Hydrotherapie 394
Die medikamentöse Behandlung der Fettsucht 394
Literatur 396

Seite

Magerkeit und Abmagerung. Von Prof. Dr. **Th. Brugsch**, Berlin.

Einteilung der Magerkeit bzw. Abmagerung nach ihren Graden 401

Magerkeit 402

(Hereditär) Konstitutionelle Magerkeit des Gesunden — Magerkeit des konstitutionellen Asthenikers — Andere Formen konstitutioneller Magerkeit

Abmagerung 405

Abmagerung, bedingt durch Unterernährung — Salzarme Ernährung — Einige Anhaltspunkte zur Beurteilung des Ernährungszustandes aus dem Harn (quantitative und qualitative Prüfung) — Unterernährung auf der Basis gesteigerten Umsatzes — Unterernährung in Krankheiten — Kachexie — Abmagerung durch Stoffwechselkrankheiten — Die Therapie der Abmagerung

Literatur 433

Innere Sekretion. Von Prof. Dr. **Theodor Brugsch**, Berlin. Mit 1 farbigen Tafel.

Geschichtliches 438

Definition 438

Anatomie der Schilddrüse 439

Anatomie der Glandulae parathyreoideae (Epithelkörperchen 440

Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen . 441

Exstirpation der Epithelkörperchen — Entfernung der Schilddrüse

Chemie der Schilddrüse 444

Die physiologischen Wirkungen der Schilddrüse, bzw. Schilddrüsenstoffe 444

Beziehungen der Schilddrüse zu den Epithelkörperchen 445

Die Thymusdrüse (Glandula thymus) 445

Physiologie — Folgen der Thymusexstirpation — Organveränderungen an thymektomierten Tieren — Hyperthymisation

Die Nebennieren 448

Anatomie — Physiologie der Nebennieren — Chemie der Nebennieren — Physiologie des Adrenalins

Das vegetative Nervensystem 452

Die Wirkung des Adrenalins — Stoffwechselwirkungen — Physiologische Chemie der Nebennierenrinde

Die Hypophyse 458

Anatomie — Physiologie der Hypophyse — Physiologische Chemie der Hypophyse

Die Zirbeldrüse (Glandula pinealis, Epiphyse) 461

Physiologie

Die Keimdrüsen 462

Das Pankreas (Langerhansscher Inselapparat) 466

Die innersekretorische Funktion des Pankreas — Einfluß endokriner Drüsen auf den Stoffwechsel: Die Schilddrüse — Die Nebenschilddrüsen — Die Thymusdrüse — Die Keimdrüsen

Literatur 474

Kretinismus. Von Prof. Dr. **Wilhelm Scholz**, Graz. Mit 13 Textabbildungen.

Historisches 477

Vorkommen 478

Symptome 483

Wachstumsstörungen — Charakteristischer Habitus — Kropf — Störungen der Sinnesorgane — Taubstummheit — Idiotie — Körperhaltung — Eßlust — Stoffwechsel — Typenverschiedenheiten: Vollkretins, Halbkretins und Kretinöse — Kretinismus bei Tieren

Verlauf der Krankheit 500

Pathologische Anatomie 502

Seite

Pathogenese und Ätiologie 509
Bodentheorie — Trinkwassertheorie — Infektionstheorie — Schilddrüsentheorie
Diagnose 517
Therapie 521
Literatur 528

Myxödem. Von Prof. Dr. **Wilhelm Scholz**, Graz. Mit 13 Textabbildungen.
Definition 533
Historisches 533
I. Das idiopathische Myxödem 535
Ätiologie — Vorkommen — Symptome — Verlauf der Krankheit und Prognose — Diagnose — Pathologische Anatomie
II. Cachexia strumipriva 550
Symptome
III. Congenitales und infantiles Myxödem 554
Ätiologie — Vorkommen — Symptome — Verlauf — Diagnose — Pathologische Anatomie — Therapie
Literatur 576

Morbus Addisonii. Von Prof. Dr. **Rahel Hirsch**, Berlin.
Einleitung 581
Historischer Überblick, Anatomie und Physiologie der Nebennieren
Die Pathologie der Nebennieren 589
Angeborene Erkrankung der Nebennieren — Chronisch verlaufende Nebennierenerkrankung — Der klinische Symptomenkomplex — Die sekundären Nebennierenerkrankungen — Das klinische Bild der Addisonschen Krankheit — Der Stoffwechsel beim Morbus Addisonii
Die Therapie 598
Literatur 599

Die Tetanie. Von Prof. Dr. **Hans Eppinger**, Wien. Mit 5 Textabbildungen.
Einleitung 601
Die Epithelkörperchen 601
Anatomie — Physiologie
Symptome der Tetanie 604
Muskelkrämpfe — Trousseausches Phänomen — Elektrische Übererregbarkeit der motorischen Nerven — Mechanische Übererregbarkeit der Nerven und Muskeln — Störungen im Bereich der inneren Organe — Trophische Störungen Centralnervensystem
Formen der Tetanie 609
Idiopathische Tetanie — Tetanie bei Magendarmkrankheiten — Tetanie bei akuten Infektionskrankheiten — Tetanie der Intoxikationen — Tetanie während der Maternität — Kindertetanie — Tetanie nach Kropfoperationen (Tetania strumipriva)
Histologie und pathologische Anatomie 615
Diagnose und Differentialdiagnose 620
Verlauf und Prognose 621
Therapie 623
Literatur 624

Akromegalie und Gigantismus. Von Dr. **Georg Peritz**, Berlin. Mit 62 Textabbildungen und 1 schwarzen und 1 farbigen Tafel.
Geschichtliches 627
I. Symptomatologie 629

Seite

II. Akromegalie, kombiniert mit hypophysärer Adipositas 651
III. Die jugendliche Akromegalie 653
Ätiologie — Pathologische Anatomie — Hypophyse — Der Bau der normalen Hypophyse — Physiologie der Hypophyse — Theoretisches — Diagnose — Verlauf und Prognose — Therapie
IV. Der Gigantismus 672
V. Der partielle Gigantismus 675
Verlauf
Literatur 677

Der Infantilismus. Von Dr. **Georg Peritz**, Berlin. Mit 22 Textabbildungen und 1 schwarzen Tafel.

Einleitung 681
Geschichtliches — Definition — Charakteristica der Kindheit — Einteilung und Gruppierung des Infantilismus
A. Infantilismus auf der Grundlage einer Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion 696
I. Dysthyreogener Infantilismus — II. Der hypophysäre Zwergwuchs — III. Dysgenitalismus — IV. Der Infantilismus auf Basis einer pluriglandulären Erkrankung
B. Der dystrophische Infantilismus 715
I. Status thymicolymphaticus — II. Der dystrophische Infantilismus als Folge von Infektionskrankheiten — III. Der Infantilismus als Folge eines congenitalen oder früherworbenen Vitium cordis
C. Der psychische Infantilismus 729
Literatur 743

Morbus Basedowii. Von Priv.-Doz. Dr. **Albert Kocher**, Bern. Mit 12 Textabbildungen und 3 farbigen Tafeln.

Geschichtliches 751
Symptomatologie 752
Die einzelnen Symptome der Krankheit 754
Herzsymptome — Die Struma — Symptome der Augen — Der Tremor — Erscheinungen von seiten des Centralnervensystems — Vasomotorische Symptome — Störungen im Gebiet des Verdauungsapparats — Symptome der Respirationsorgane — Symptome der Harnorgane
Stoffwechselstörungen 773
Die Veränderungen der Haut 774
Symptome von seiten der Geschlechtsorgane 777
Veränderungen an den Knochen und Gelenken 778
Lymphdrüsen und lymphoide Organe 780
Die Blutveränderungen bei Basedow 782
Pathologische Anatomie 787
Veränderungen in der Schilddrüse 787
Veränderungen in den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion 791
1. Die Milz — 2. Die Lymphdrüsen — 3. Die Zungenbalgdrüsen, Tonsillen, Darmfollikel und Peyerschen Plaques — 4. Thymus — 5. Geschlechtsdrüsen — 6. Nebennieren — 7. Pankreas — 8. Hypophyse — 9. Parathyreoidea
Veränderungen anderer Organe 800
1. Herz — 2. Nieren — 3. Leber — 4. Nervensystem — 5. Muskulatur — 6. Knochensystem

Seite

Pathologische Physiologie 803
Chemische Untersuchungen der Schilddrüse — Andere Drüsen mit innerer Sekretion — Die Veränderungen an den lymphatischen Organen und den endokrinen Drüsen: 1. Ovarien; 2. Pankreas; 3. Nebennieren; 4. Hypophyse, Epiphyse und Epithelkörper — 5. Thymus und lymphatische Organe

Ätiologie und Pathogenese 817
1. Neurogene Ursachen — 2. Toxische Ursachen: Bakteriotoxine, Chemische Toxine

Die verschiedenen Formen der Basedowschen Krankheit und der Verlauf der Krankheit 830

1. Vollständige Form der Krankheit, typischer oder Vollbasedow 837
Florider Basedow im Primärstadium — Basedow im Sekundärstadium — Basedow im Spätstadium

2. Unvollständige Form der Basedowschen Krankheit oder partieller Basedow 840
Atypischer Basedow mit dauerndem Fehlen einzelner Symptome — Atypischer Basedow — Thyreozen im engeren Sinne: thyreotoxisches Kropfherz; thyreogene Herzneurosen; thyreotoxische Diarrhöen; thyreogene Gastralgien

Diagnose 852

Vorkommen 853

Prognose 855

Therapie 861

Literatur 877

Kropf. Von Priv.-Doz. Dr. **Albert Kocher**, Bern. Mit 16 Textabbildungen, 2 farbigen und 5 schwarzen Tafeln.

I. Geschichtliches 883

II. Vorkommen des Kropfes 884

III. Ätiologie des Kropfes 885
Die Ergebnisse bisheriger Kropfforschungen — Definition des Kropfes — Schlußfolgerungen — Die eigentlichen Ursachen des Kropfes

IV. Pathologische Anatomie der Struma 908
1. Struma diffusa — 2. Struma nodosa — 3. Struma diffusa et nodosa

V. Pathologische Physiologie der Struma 920

VI. Die Funktionsstörungen der Schilddrüse bei Kropf . . . 926
Klinische Erscheinungen der Funktionsstörung der Schilddrüse bei Kropf . . 931
Verminderte Funktion der Schilddrüse — Abnorm vermehrte Funktion der Schilddrüse
Kropfherz 936
Allgemeine Bemerkungen über das Kropfherz

VII. Die Lage des Kropfes und seine Beziehung zu der Umgebung 944

VIII. Mechanisch bedingte Symptome des Kropfes 955
Die Dyspnoe — Druck auf die Blutgefäße — Druck auf die benachbarten Nerven — Druck auf die Nebenschilddrüsen — Druck auf den Oesophagus

IX. Diagnose 959
Struma intrathoracica — Verschiedene Arten von Struma

X. Therapie 967
Chirurgische Therapie — Interne Therapie — Therapeutische Indikationen: prophylaktische Kropfbehandlung; Behandlung bei schon vorhandener Kropfbildung

XI. Entzündliche Erkrankungen der Schilddrüse und des Kropfes: Thyreoiditis, Strumitis 977
Die akute Entzündung 977

Seite

Die chronische Entzündung 979

1. Nichtspezifische chronische Entzündung: Pathologische Anatomie — Klinik der chronischen Strumitis — Ätiologie und Pathogenese — Therapie — Prognose — 2. Specifisch chronische Entzündung: Tuberkulose der Schilddrüse und der Struma — Syphilis der Schilddrüse und Struma

XII. Maligne Erkrankungen der Schilddrüse und Struma: Struma maligna 996

Pathologische Anatomie 996

Sarkome — Epitheliale Tumoren — Mischformen maligner Strumen

Diagnose und Symptome der Struma maligna 1001

Differentialdiagnose 1003

Verlauf 1003

Vorkommen 1004

Therapie 1004

Literatur 1005

Pluriglanduläre Insuffizienz endokriner Blutdrüsen — multiple Blutdrüsensklerose. Von Prof. Dr. **Theodor Brugsch**, Berlin.

Pluriglanduläre Insuffizienz 1009

Multiple Blutdrüsensklerose 1011

Literatur 1012

Diabetes melitus.

Von **A. Magnus-Levy**, Berlin.

Physiologisch-chemische Einleitung.

Der Traubenzucker mit seinen Polymeren, Maltose, Dextrin, Stärke u. s. w. spielt im Leben des Pflanzenfressers und dem des Omnivoren quantitativ die überragende Rolle, 60—80% des gesamten Haushaltes und mehr werden beim Herbivoren von Kohlenhydraten bestritten. Die Ablagerung als Glykogen ist eine einfache Polymerisation, bei der das Molekül des Traubenzuckers erhalten bleibt. Anders bei der Umwandlung in Fett, die dann stattfindet, wenn die dauernde Zufuhr von Kohlenhydraten den unmittelbaren Verbrauch und die Kapazität der Glykogenlager überschreitet (in der Leber selten mehr als 10—12, in den Muskeln bis 2% Glykogen, nur bei extremer Mästung mehr). Der Umbildung der Hexosen mit ihrer Reihe von 6 Kohlenstoffatomen in die Fettsäureketten von 16 und 18 Kohlenstoffatomen geht jedenfalls ein Zerfall der Hexosen in Ketten von 2 und 3 Kohlenstoffatomen voraus, wie er ähnlich anscheinend auch bei, resp. vor der Verbrennung des Zuckers statthat (s. w. u.). Veranschaulicht wird diese Umwandlung durch eine alte Gleichung *Nenckis*[2], von der wir freilich nur das allgemeine Prinzip, das Auftreten kurzer Kohlenstoffketten, aber nicht ihre spezielle Bezeichnung als Milchsäure u. s. w. gelten lassen.

$$\mathbf{C}_6H_{12}O_6 = 2\,\mathbf{C}_3H_6O_3 = 2\,\mathbf{C}_2H_4O + 2\,\mathbf{C}O_2 + 2\,H_2$$

$$9\,\mathbf{C}_2H_4O + 7\,H_2 = \mathbf{C}_{18}H_{36}O_2 + 7\,H_2O$$

Andere Hexosen. Mannose und Galaktose (Aldosen) und Lävulose (Ketose), gleichfalls Zuckerarten mit 6 Kohlenstoffatomen oder Hexosen gleich der Glucose, unterscheiden sich von dieser nur durch die raumverschiedene Anordnung der H- und OH-Gruppen nach folgendem Schema:

	Lävulose		Mannose	Glucose	Galaktose		
ω ⟶	H_2**C**OH		**C**HO	**C**HO	**C**HO		ω
α ⟶	**C**O	⟶	OH**C**H	H**C**OH	H**C**OH		α
β	OH**C**H		OH**C**H	OH**C**H	OH**C**H		β
γ	H**C**OH		H**C**OH	H**C**OH	OH**C**H	⟵	γ
δ	H**C**OH		H**C**OH	H**C**OH	H**C**OH		δ
ε	H_2**C**OH		H_2**C**OH	H_2**C**OH	H_2**C**OH		ε

Dextrose, Lävulose und Mannose weichen voneinander nur im Bau der endständigen ω und der benachbarten α-Gruppe ab, β bis ε sind gleich ge-

baut. Sie gehen im Reagensglas unter leichter Alkaliwirkung ineinander über; auch im Organismus vollzieht sich (vielleicht durch Fermente) der Übergang der Lävulose und Mannose in Glucose mit Leichtigkeit. Der Bau der Galaktose weicht stärker von dem der Glucose ab, da die y-Gruppe anders konfiguriert ist. Aber auch bei ihr findet die im Reagensglase nicht geschehende Verwandlung in Glucose im Organismus statt. Verfütterte Galaktose, Mannose und Lävulose werden beim normalen Tier als Glykogen in der Leber abgelagert, sie erscheinen im schweren Diabetes fast quantitativ als Traubenzucker im Harn. Übrigens scheint der Vorgang umkehrbar, scheinen Lävulose und Galaktose im Tierkörper aus Traubenzucker hervorgehen zu können.

Die **Doppelzucker.** Rohrzucker = Traubenzucker + Fruchtzucker, Milchzucker = Traubenzucker + Galaktose, und Maltose = 2 Moleküle Glucose. Rohr- und Milchzucker müssen im Darm in ihre Komponenten gespalten werden, um im Organismus zu verbrennen, da dieser selbst keine spaltenden Fermente für diese zwei Disaccharide besitzt. Darum gehen sie, wenn bei schneller Aufsaugung ungespalten resorbiert, oder aber bei subcutaner Injektion ungespalten in den Urin über. Übrigens kann die Bildung spaltender Fermente für sie durch systematische subcutane Zufuhr der Doppelzucker angeregt oder erzwungen werden (*J. S. Leopold* u. *Reuß, Abderhalden* u. *Brahm*[3]). Für die Maltose dagegen sind nicht nur im Darm, sondern auch im Körper überall Maltasen vorhanden, die die Maltose zu Traubenzucker abbauen, und Diastasen für die höheren Polymere Stärke, Glykogen, Dextrin, die diese in Maltose überführen.

Pentosen siehe den Abschnitt Pentosurie. Aus den Pentosen entstehen keine Hexosen.

Gluconeogenie. Zuckerbildung aus Nichtkohlenhydraten hat im großen Umfange im Diabetes statt; sie findet in den Experimenten am diabetischen Organismus ihre besten Beweise.

Zucker aus Eiweiß. Mit der Höhe der Eiweißzufuhr steigt im schweren Diabetes bei kohlenhydratfreier Nahrung die Zuckerausfuhr. Beispiele:

C. Külz[4] (Mensch)		*Lüthje*[5] (Hund)	
200 *g* Casein	66 *g* Zucker	0 *g* Casein	18·6 *g* Zucker
300 „ „	97 „ „	144 „ „	66·5 „ „
500 „ „	127 „ „	313 „ „	110·8 „ „
		0 „ „	11·2 „ „

Der Eiweißzucker entsteht nicht aus dem, in einzelnen Eiweißarten enthaltenen Glucosamin, sondern aus bestimmten Aminosäuren, soweit bisher wahrscheinlich, aus Glykokoll, Alanin, Asparagin- und Glutaminsäure. Hingegen liefern jene Aminosäuren, aus denen Oxybuttersäure entsteht (s. S. 26), keinen Zucker (und umgekehrt die Zuckerbildner keine Oxybuttersäure). Man hat das Maximum der möglichen Zuckerbildung aus Eiweiß längere Zeit auf 45 % angenommen, entsprechend dem Verhältnis von Zucker zu Harnstickstoff, D/N = 2·8 in *Minkowskis* Experimenten, hat aber im Phlorrhizindiabetes

höhere Werte gefunden, D/N = 4·0 (100 g Eiweiß = 60 g Zucker). Eine Sicherheit über dieses Maximum ist bisher nicht gewonnen.

Zucker aus Glycerin. Sie ist vollkommen sicher. In *C. Külz'*[6] Versuchen stieg die Zuckerausscheidung auf Zugabe von 1450 *g* Glycerin in 10 Tagen um 760 *g*. Das Glycerin $C_3H_8O_3$ ist ein dem Kohlenhydrat nahestehender Körper. Sein Übergang in Zucker ist zwar noch unaufgeklärt, bereitet aber dem chemischen Verständnis keine sonderlichen Schwierigkeiten.

Zucker aus Fett (Fettsäuren). In einer Reihe von Versuchen (*Rosenquist*[7], *Hartogh* und *Schumm*[8] u. s. w.) erschien die Zuckerausscheidung im Harn so groß, daß man glaubte, sie nicht auf umgesetztes Eiweiß und Glycerin allein zurückführen zu können; die Autoren folgerten daher eine Entstehung des Zuckers aus den hohen Fettsäuren des Fettes. Im Gegensatz zu *v. Noorden*, halte ich diese Versuche für nicht genügend beweisend, die Zuckerneubildung aus Fett noch strittig. Für die praktische Ernährung mit Fett s. S. 17, 21, 29 u. 64.

Aus Alkohol entsteht kein Zucker.

Ferner kann Zucker gebildet werden aus einer Reihe von Körpern, die zwar nicht für die praktische Ernährung, wohl aber für die Deutung der chemischen Umbildung wichtig sind, so aus Milchsäure (der zum Alanin in naher Beziehung stehenden Oxysäure), aus Glycerinsäure, aus Glykolaldehyd (einer Diose), und wahrscheinlich auch aus Glycerinaldehyd (einer Triose).

Nicht nur im Diabetes, sondern auch im normalen Haushalt findet eine Zuckerneubildung aus Eiweiß statt, und zwar sicher dann, wenn es an Kohlenhydraten gebricht. Der Glykogengehalt von Fröschen nimmt während der Hungerzeit von Woche zu Woche zu (*E. Pflüger*[9]). So ist es verständlich, daß der Blutzuckergehalt fastender Tiere nicht abnimmt, obgleich doch sicher jederzeit die Gewebe diesen Blutzucker an sich nehmen. Auch das rein carnivore Tier lebt somit nie ganz ohne Zucker. Der Umfang dieser Zuckerneubildung ist unbekannt. Mit einem großen Teile der Autoren glaube ich, daß sie nur stattfindet, wenn vorgebildetes Kohlenhydrat fehlt, also im Hunger, bei reiner Fleischfettkost u. s. w., daß aber Eiweiß und Fett für gewöhnlich als solche im Körper verwandt werden. Nach *Seegen*[10], *Chauveau*[11], *v. Noorden*[12] dagegen müßte das (jedes?) Eiweiß- und Fettmolekül in Traubenzucker umgewandelt werden, bevor es in den Muskeln zur Kraftquelle wird. Diese zwei entgegenstehenden Anschauungen spielen in der Theorie des Diabetes als Grundlage für die verschiedenen Meinungen eine wesentliche Rolle.

Ort der Zuckerneubildung. Die Glucosebildung aus anderen Hexosen und auch die aus Nichtkohlenhydraten (Gluconeogenie) geschieht in der Leber. Die isolierte Leber bildet bei der Durchströmung mit Lävulose, Glycerin, Milchsäure, Glykolaldehyd u. s. w. Glykogen (*K. Grube*[13], *Parnas* u. *Bär*[14]). Ob auch andere Organe die Fähigkeit dazu besitzen, steht noch nicht fest. Sicher geschieht auch in der Leber die Zuckerbildung aus (Eiweiß über) Aminosäuren; wenn nicht die ganze Stufenfolge der Umbildung (Spaltung des Eiweißes in Aminosäuren, Abspaltung des Stickstoffes, oxydative und reduktive Vorgänge

an den stickstofffreien Kohlenstoffketten u. s. w.), so doch sicher der letzte und entscheidende Vorgang, die Synthese der unmittelbaren stickstofffreien Vorstufen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen zur Hexose. *Noorden* verlegt auch die von ihm für sicher gehaltene Verwandlung des Fettes in Zucker in die Leber. — Es scheint zweckmäßig, daß die Neulieferung des namentlich für die Muskeln wichtigen Zuckers nicht diesen und den anderen verbrauchenden Organen je nach Bedarf zugemutet, sondern daß diese Arbeit überwiegend einem anderen Organ überlassen wird, der Leber, die ja auch für die präformierten Kohlenhydrate Hauptstapel- und Lieferplatz ist.

Abbau und Aufbau von Zucker.

1. **Abbau über Glykuronsäure** durch Oxydation am Ende des ungespaltenen Moleküls scheint bloß dann zu erfolgen, wenn Zucker zur Paarung mit einem giftigen, meist aromatischen Komplex, z. B. Phenol, herangezogen wird. Das so oxydierte Zuckermolekül aber wird nicht weiter abgebaut, sondern als gepaarte, meist linksdrehende Glykuronsäure ausgeschieden. Es ist nichts davon bekannt, daß ohne solche Paarung eine Oxydation des Zuckers zu Glykuronsäure oder ähnlichen Körpern stattfände. Es handelt sich nur um eine Nebenreaktion, die für den eigentlichen Stoff- und Kraftwechsel belanglos ist.

2. **Abbau durch Spaltung.** Zucker zerfällt durch Sonnenlicht, Alkaliwirkung, Fermente und Bakterien mit größter Leichtigkeit in Gruppen von 2 und 3 Kohlenstoffatomen, Milchsäure und Alkohol. Diese leichte Spaltbarkeit ist offenbar in dem chemischen Aufbau begründet und macht es wahrscheinlich, daß der Abbau im Tierorganismus einen ähnlichen Weg geht, daß der Zucker also gespalten wird, bevor es zur Oxydation kommt. Milchsäure ist auch im Tier als Produkt des Traubenzuckers mit Sicherheit nachgewiesen (s. die neuesten Arbeiten von *Embden* und seinen Schülern[15]). *Embden* hält den Glycerinaldehyd, einen Zucker mit 3 Kohlenstoffatomen, für das erste Spaltungsprodukt der Glucose und stellt folgendes Schema des Abbaues auf, das ich hier zur Orientierung über solche Vorgänge wiedergebe, obgleich es keineswegs bewiesen ist:

$$
\begin{array}{l}
\text{Glucose} \\
\downarrow\uparrow \\
\text{Glycerinaldehyd} \rightleftarrows \text{Glycerin} \\
\downarrow\uparrow \\
\text{Milchsäure} \\
\downarrow\uparrow \\
\text{Brenztraubensäure} \rightleftarrows \text{Alanin} \\
\downarrow \\
\text{Acetaldehyd} \rightarrow \text{Äthylalkohol} \\
\text{u. s. w.}
\end{array}
$$

Die Pfeile in doppelter Richtung deuten an, daß die Umwandlungen reversibel sind, daß also die Wege des Zuckerab- und -aufbaues wenigstens prinzipiell gleich sind (Synthese aus Glycerin und Milchsäure, wie umgekehrt Umwandlung in diese Substanzen). Nach *Embden* und nach *Lusk*[16] findet eine Zuckersynthese vorzugsweise oder ausschließlich statt aus zwei Molekülen mit je 3 Kohlenstoffatomen (Glycerinaldehyd u. s. w.). Daneben ist aber auch eine Synthese aus 3 Molekülen (Glykolaldehyd, Glykokoll) mit 2 Kohlenstoffatomen bekannt; *Parnas* und *Bär*[17] halten diese für die einzig mögliche und reguläre.

So zweifelhaft die einzelnen Stadien in dem obigen Schema sind, für so sicher halte ich es doch, daß der reguläre und obligate Weg des Zuckerabbaues der der Spaltung mit nachfolgender Oxydation ist. Die Störung der Zuckerverbrennung, die in der Theorie des Diabetes eine so große Rolle spielt, würde somit besser zu bezeichnen sein als eine solche der Zuckerspaltung. Eine Spaltung, wahrscheinlich die gleiche, ist aber auch Erfordernis für die Umbildung von Zucker zu Fett (s. o.). Man hat die Ansicht ausgesprochen, es könne im Beginn des Diabetes die Fettbildung aus Zucker erhalten sein, während die Oxydation schon gestört sei. Ich meine, daß, wenn überhaupt eine „Oxydationsstörung des Zuckers" vorliegt, diese in einer Hemmung der Spaltung besteht und demnach nicht nur der oxydative Verbrauch, sondern auch die Umbildung in Fett gestört ist[17].

II. Die verschiedenen Glykosurien, namentlich die experimentellen.

Diabetes melitus ist die Krankheit, bei der die normale Verwertung des Traubenzuckers geschädigt ist, infolgedessen Glucose dauernd oder doch längere Zeit, zum mindesten durch Wochen, im Urin ausgeschieden wird. Aufstapelung und Verwertung der Kohlenhydrate ist die Funktion, die am leichtesten gestört wird, oder deren Schädigung sich wegen des leichten Nachweises, eben der Glykosurie, am leichtesten erkennbar ist. Diese leichten, auf greifbare Ursachen zurückführbaren, experimentell studierten Glykosurien sind meistens passager und also vom Diabetes abzutrennen. Doch schließt der passagere Charakter Diabetes nicht sicher aus. In der ersten Entwicklung der Krankheit kann Zucker zunächst vorübergehend im Urin erscheinen. Jede länger dauernde Glykosurie aber ist sicher diabetisch.

Alimentäre Glykosurie.

Bei plötzlicher Zufuhr größerer Zuckermengen reicht die Umwandlung in Glykogen und Fett nicht aus, um das Blut vor einer Überschwemmung mit Zucker zu bewahren, es kommt zur Hyperglykämie und Glykosurie. Die Assimilations- (Toleranz-) Grenze des gesunden Menschen liegt bei Aufnahme in nüchternem Zustande für Trauben-, Frucht-, Rohr- und Milchzucker bei etwa 150 *g*, mit gewissen individuellen Unterschieden, für Galaktose bei 30—40 *g*. Wo schon nach 100 *g* Glucose Zucker in den Harn geht, spricht

der Kliniker von einer alimentären Glykosurie als einem krankhaften Vorgang. Sie kommt vor u. a. bei Erkrankungen des Nervensystems (progressiver Paralyse, depressiven Psychosen, bei Neurasthenie und traumatischen Psychosen) u. s. w., dann bei zahlreichen, nicht durch ein klinisches Band verbundenen Zuständen; so im akuten Infekt, bei Alkohol- und Bleivergiftung, bei Basedowscher Krankheit, auch bei Fettsucht und Gicht. Während man für die erstgenannten Nervenkrankheiten an einen direkten Einfluß des Gehirns denkt, ist die Pathogenese in den anderen Zuständen noch nicht geklärt (Schwäche der Pankreasfunktion?). Die Leber, deren Insuffizienz man früher beschuldigt hat, versagt, wenn erkrankt, wohl für die Verwertung der Lävulose und Galaktose, aber die Toleranz für Glucose ist bei Leberkrankheiten nicht erniedrigt. — In den genannten Zuständen wird eine mäßige alimentäre Glykosurie, wenn isoliert vorhanden, noch keine Bedenken erwecken. Wenn aber z. B. bei Fettsucht starke hereditäre Belastung mit Diabetes oder andere diabetesverdächtige Symptome vorliegen, wie Hautjucken, hartnäckige Furunculose u. dgl., dann ist eine stärkere Ausscheidung von mehr als 10 oder 15 *g* nach 100 *g* als Hinweis auf einen vielleicht schon in der Entwicklung begriffenen Diabetes aufzufassen. Ein fast sicheres diabetisches Zeichen ist es, wenn schon nach einmaliger Aufnahme von 100 *g* Stärke Glykosurie auftritt.

Piqûrediabetes. Reizung oder Zerstörung eines Centrums in der Medulla oblongata erzeugt eine Glykosurie von kurzer Dauer, höchstens von einigen Tagen. Bedingung dazu ist ein gewisser Glykogenreichtum der Leber, die durch Ausschüttung dieses Vorrats Hyperglykämie und dadurch Glykosurie bewirkt. Die Erregung geht durch den Splanchnicus, dessen Durchschneidung den Erfolg verhindert. Nach *A. Mayer*[18] und *Kahn*[19] soll die Entfernung der Nebenniere gleichfalls die Zuckerausscheidung verhindern. Daraus ist geschlossen worden, daß die Erregung vom Gehirn nicht direkt, sondern über die Nebennieren als wichtigstes Schaltsystem zur Leber geht. Doch erlauben, bei den komplizierten Verhältnissen des Zuckerhaushaltes, weder diese Experimente, noch auch *Kaufmanns* zahlreiche Enervierungsversuche an Pankreas, Leber u. s. w. ein sicheres Urteil über den Weg der nervösen Leitung.

Die Piqûreglykosurie, die gemäß ihrer kurzen Dauer kein echter Diabetes ist, findet ein Analogon nicht nur in einer Reihe von Glykosurieformen des Menschen, sondern auch in anscheinend echten Diabetesfällen (s. S. 35). Im Tierexperiment tritt nach Reizung oder Durchschneidung zahlreicher Stellen des sympathischen und peripheren Nervensystems Glykosurie auf, wenn auch nicht mit der gleichen Sicherheit wie in *Cl. Bernards*[20a] Experiment. Bei dieser „vom Standpunkt des Zuckerkranken aus zu verwünschenden Einrichtung“ handelt es sich keineswegs um eine ganz unverständliche Vielheit von Zuckercentren. *E. Pflüger*[20b] ist der Ansicht, daß es sich im wesentlichen um sensible Muskelnerven handle, normalerweise beauftragt, während der Muskelarbeit Signale über die Medulla an die Leber zur Nachlieferung von Zucker zu senden. Übermäßige Reizung führt dann zu übergroßer Lieferung.

Vergiftungsglykosurien. Intoxikationen mit Stoffen der verschiedensten Gruppen gehen sowohl im Tierexperiment mit Glykosurie einher, wie in der menschlichen Pathologie. So u. a. 1. die Säurevergiftungen (HCl, H_2SO_4); 2. die mit Metallsalzen (Hg, Ur, Cr, Zn); ferner 3. Kohlenoxyd, Chloroform, Äther, Strychnin u. s. w., vielleicht durch Asphyxie wirkend; 4. Diuretica, Coffein und Diuretin; 5. bei einer Reihe weiterer, chemisch nicht zusammengehöriger Stoffe, wie Chloral, Nitrobenzol, tertiärem Amylalkohol, wird oft neben (oder auch statt) Zucker gepaarte Glykuronsäure entleert, so daß unter Umständen die Rechtsdrehung des Zuckers durch die überwiegende Linksdrehung der Säure verdeckt werden kann. Wenn, in übrigens sehr seltenen Fällen, sich an eine solche Vergiftung beim Menschen eine länger dauernde Glykosurie, ein Diabetes anschließt, so hat die Vergiftung wohl nur als Agent provocateur bei bestehender diabetischer Anlage gewirkt. Gewöhnlich dauern diese Glykosurien nur kurz. Ihr Zustandekommen und auch die absolute Höhe der Zuckerausfuhr hängt, abgesehen von der Intensität der Vergiftung, ab von dem Ernährungszustand der Tiere, d. h. in erster Reihe von dem Glykogenvorrat. Ist dieser niedrig, so kommt es nur zu Hyperglykämie, deren Höhe nicht ausreicht, um Glykosurie zu machen. Stets aber geht die Hyperglykämie, wie das besonders *U. Rose*[21] für das Diuretin nachgewiesen hat, der Zuckerausscheidung voraus, ist also die Glykogenausschüttung der Leber der primäre Vorgang.

Das gleiche gilt im wesentlichen für alle obigen Vergiftungsglykosurien (Ausnahme: Phlorrhizin!). Aber die m e i s t e n jener Gifte wirken nicht direkt auf die Leber, sondern auf das Gehirn; die Glykosurie bleibt, wie bei der Piqûre, nach der Durchschneidung der Splanchnici aus (*Pollak*[22] für das Diuretin, s. die Literatur!).

Adrenalin (Nebenniere). Auch die Glykosurie nach Adrenalin (*Blum*[23]) geht mit Hyperglykämie einher; da sie aber, ebenso wie die nach CO, auch nach Splanchnicusdurchschneidung bestehen bleibt, so ist hier der Angriffspunkt nicht das Gehirn, sondern wahrscheinlich, entsprechend der sonstigen Wirkung der Base, periphere Gebiete des sympathischen Systems. Man hat dem chromaffinen System in neuerer Zeit eine wesentliche Rolle für das Zustandekommen des menschlichen Diabetes zugeschrieben. Nach Fortfall der Pankreaswirkung, die die normale Zuckerverwertung in der Leber garantiere, sollte das Produkt der Nebenniere, das Adrenalin, seine zuckermobilisierende Wirkung auf die Leber ungehemmt entfalten, und so den Diabetes veranlassen (*Eppinger, Falta* u. *Rudinger*[24], *v. Noorden*[25]). Nach *Nishi*[26] soll Exstirpation der Nebenniere auch die Diuretinglykosurie ebenso wie die durch Piqûre verhindern. Ergebnisse wie Deutung jenes Experimentes erscheinen nicht sicher genug, um dieses Organ so in den Vordergrund zu rücken. Eine Überfunktion des chromaffinen Systems, wie man sie nach jener Theorie wenigstens für manche Fälle von Diabetes vermuten müßte, ist zurzeit nicht zu beweisen. Die spärlichen Befunde von Erkrankung der Nebenniere beim Diabetes (Zusammenstellung bei *Naunyn*[27]) können rein zufällig sein.

Auch die Schilddrüsensubstanz kann in größeren Mengen Glykosurie bewirken (beim Hunde und beim Menschen), allerdings nicht mit der Sicherheit wie das Adrenalin. Anderseits sind die klinischen Beziehungen der Thyreoidea zum Diabetes weit deutlicher, als die der Nebenniere. Im Morbus Basedowii ist die Assimilationsgrenze für Traubenzucker oft erniedrigt. Manchmal schließt sich ein echter Diabetes an diese Krankheit an, der dann nicht selten schwer verläuft und zum Koma führt. Beim Myxödem ist die Assimilationsgrenze für Glucose hoch, wie es nach der Theorie des Gegensatzes zur Basedowschen Krankheit zu erwarten ist. Die gelegentlich beim Myxödem beobachteten spontanen Glykosurien sind geringfügig, passager, und kaum als diabetisch anzusprechen; ihre Pathogenese ist nicht klar.

Auch das noch wenig untersuchte Extrakt des drüsigen Anteils der Hypophyse kann beim Kaninchen Glykosurie machen (*L. Borchardt*[28]). In 40% aller Akromegaliefälle ist Diabetes gefunden, oft schwerster Art. Aber es geht nicht an, die Stoffwechselstörung direkt auf den Gehirnanhang zurückzuführen; in sehr vielen, nicht in allen Fällen ist gleichzeitig das Pankreas schwer erkrankt, und dessen Beziehungen zur oder Unabhängigkeit von der Erkrankung des Hirnanhangs sind heute noch nicht zu übersehen.

Pankreasdiabetes. Totale Exstirpation des Pankreas führt beim Hunde zu schwerem Diabetes (*v. Mering*[29], *Minkowski*[30]). Ein kleiner Teil des Organs, $^1/_6$—$^1/_{10}$ im Körper zurückgelassen, genügt zu seiner Verhinderung. Degeneriert dieser allmählich, so kommt es zunächst zu leichtem, dann zu schwerem Diabetes (*Sandmeyer*[31]). Dieser Diabetes ist der einzige experimentelle, der tatsächlich als Diabetes zu bezeichnen ist und weitgehende Analogien zur menschlichen Krankheit bietet nach Art und Höhe der Stoffwechselstörung wie nach seiner Dauer. *Falta*[32] hat als Unterschiede vom menschlichen Diabetes hervorgehoben eine enorme Steigerung des Stickstoffwechsels im Hunger und eine beträchtliche des gesamten Umsatzes. Aber abgesehen von der Verschiedenheit der Tierspecies und von dem Verlust des äußeren Pankreassekretes, dessen Fehlen vielleicht weitere sekundäre Störungen veranlaßt, genügt wahrscheinlich der akute Charakter der experimentellen Störung, der plötzliche und totale Verlust einer normalen Funktion, um die quantitativen Abweichungen zu erklären. Im leichten, allmählich zunehmenden Pankreasdiabetes von *Sandmeyer* fehlen jene Unterschiede.

Im vollständigen Pankreasdiabetes sind die Störungen des Stoffwechsels fast immer so hochgradig, so maximal entwickelt, wie bei der Krankheit des Menschen nur in den schwersten Fällen und auch da nur zu gewissen Zeiten. Zugeführter Trauben-, Milch- und Fruchtzucker werden so gut wie quantitativ wieder (als Traubenzucker) ausgeschieden (*Minkowski*). Darauf in erster Reihe gründet sich die Lehre, daß, wenigstens hier, die Zuckerverwertung primär gestört sei. Dem widerspricht nicht, daß der pankreaslose Hund, wie auch der menschliche Diabetiker, zahlreiche dem Zucker nahestehende Stoffe,

wie Gluconsäure, Zuckersäure, Glucuronsäure, Schleimsäure u. s. w. oxydiert und verbrennt (*Baumgarten*[33]); denn wie oben ausgeführt, beruht die angenommene primäre Störung der Zuckerverwertung nicht auf einer Störung der Oxydation, sondern auf einer solchen der Spaltung. — *Minkowski* fand bei seinen Hunden das Verhältnis zwischen Harnzucker und Harnstickstoff D/N zu 2·8; seine Vermutung, daß dies Verhältnis die maximale Zuckerbildung aus Eiweiß (45 aus 100 *g*) anzeige, ist leider nicht sicher bestätigt, nicht so sehr, weil dies Verhältnis gelegentlich bei pankreaslosen Hunden nicht erreicht, sondern weil es bei Phlorrhizinvergiftung öfters übertroffen wird.

Leber und Muskeln sind glykogenfrei. Glykogenansatz ist auch durch Glucose nicht zu erzwingen, wohl aber mit Lävulose (*Minkowski*[30]); desgleichen beim Menschen (*v. Noorden*[34]). Dieser Glykogenmangel gehört also sicher zum Wesen der Krankheit. Man darf sich nicht auf das gelegentliche Vorkommen kleinerer Mengen beim Menschen und Hunde berufen. Auch in schweren Fällen braucht die Stoffwechselstörung eben zur Zeit des Todes noch nicht maximal gewesen zu sein. — Die Hyperglykämie kann 0·5, 0·7% und mehr betragen.

Die Wirkung des Pankreas auf den Stoffwechsel beruht nicht nur auf einer nervösen Einwirkung, jedenfalls nicht auf einer direkten Verbindung des Pankreas mit der Leber. Wenn nach Entfernung des größeren Teiles der Drüse inkl. des Kopfes der erhaltene und unter die Haut verlagerte Schwanzteil den Diabetes verhindert, sind sicher alle Nerven zwischen den beiden großen Drüsen und die Mehrzahl aller anderen Nervenverknüpfungen zerstört. Somit ist eine chemische Wirkung anzunehmen, ein inneres Sekret, ein Hormon, das vom Pankreas geliefert wird. Anscheinend ist dieses, im Gegensatz zu den Hormonen der Schilddrüse und der Nebenniere, so zersetzlich, daß es sich weder isolieren noch in seiner Wirkung demonstrieren läßt. *Cohnheim*[35] zeigte zwar, daß in einem Gemisch von Pankreasmuskelbrei der Zucker schneller verschwindet als in jedem einzelnen dieser Organe, und glaubte damit eine Spaltung des Zuckers durch das Pankreas bewiesen zu haben. Allein *Levene*[36], der die von *Embden* und *Klaus*[37] bestrittenen Resultate bestätigte, wies nach, daß der Zucker nicht durch Abbau, sondern durch Polymerisation (zu Isomaltose) verschwindet. — Möglicherweise wird das innere Pankreassekret durch die Lymphe fortgeführt. Bei Ableitung der Ductus-thoracicus-Lymphe, wie nach der Unterbindung dieses Ganges, tritt bei Hunden in 86 (66)% eine dauernde Glykosurie auf* (*Biedl*[38]). Einspritzung der Lymphe kann sie zum Verschwinden bringen (*A. Biedl* u. *Offer*[39]). Beim Pankreasdiabetes des Hundes aber scheint die Ductuslymphe zu versagen (*Falta* bei *v. Noorden*[40]).

Bei den meisten Säugetieren, bei Schildkröten, Fröschen u. s. w. tritt nach Pankreasentfernung Zuckerausscheidung ebenso auf wie beim Hunde. Dagegen fehlt sie oder ist gering bei Vögeln (*Minkowski*[30], *Kausch*[42]). Auch hier verarmt die Leber an Glykogen, wenn auch nicht so stark. Aber durch die

* Die bei der menschlichen Chylurie nicht ganz seltene Glykosurie beruht anscheinend auf einer ähnlichen mechanischen Störung (*Magnus-Levy*[41]).

Niere fließt kein Zucker ab, er wird verbrannt. Nach Leberexstirpation, womit der weitere Zuckerzufluß abgeschnitten ist, nimmt der Blutzuckergehalt bei den pankreasberaubten Vögeln genau ebenso ab wie bei solchen mit erhaltenem Pankreas. Das Vermögen, den Zucker zu verwerten, d. h. zu spalten, ist also hier sicher erhalten; und wenn man die Wesensgleichheit der Stoffwechselstörung beim Hunde und Vogel annehmen will, dann muß also auch beim Hunde dies Vermögen erhalten sein.

Dafür, daß das Pankreas auch beim Menschen eine wesentliche Rolle in der Ätiologie des Diabetes spielt, dafür sprechen neben den anatomischen Befunden (s. S. 47) jene Fälle, in denen bei ausgesprochener Erkrankung des Organes eine Glykosurie auftritt oder steigt (Steinbildung, Pankreasnekrose, Pankreatitis). Daß sich Zucker bei diesen Krankheiten im ganzen nur selten findet, liegt darin, daß die Erkrankung unter schwerer Chokwirkung häufig zum Tode führt, beim Pankreascarcinom daran, daß sehr oft nicht das gesamte Organ erkrankt oder daß vorher Kachexie eingetreten ist.

Phlorrhizindiabetes, Nierendiabetes. An Intensität ist der durch fortlaufende Phlorrhizinvergiftung erzeugte Diabetes (*v. Mering*[43]) dem Pankreasdiabetes gleich; er hat neben jenem zur Förderung vieler Stoffwechselfragen gedient. Leber und Muskeln verarmen an Glykogen, die Zuckerausscheidung dauert auch bei kohlenhydratfreier Nahrung an, zu gewissen Zeiten treten Acetonkörper in größerem Maße auf. Die Zuckerneubildung aus Eiweiß ist oft noch größer als beim Pankreasdiabetes. D/N bis zu 4·0, entsprechend einer Zuckerbildung von 60 aus 100 *g* Eiweiß. Fundamental unterscheidet sich der Phlorrhizindiabetes von allen anderen Glykosurien durch den niedrigen Zuckergehalt des Blutes, der von 0·8 bis 1·2‰ in der Norm bis auf 0·5‰ sinken kann. Der primäre Angriffspunkt des Giftes ist sicher die Niere; damit braucht nicht ausgeschlossen zu sein, daß das Gift auch noch andere Organe gleichzeitig, aber mit nebensächlicher Wirkung trifft. Die Niere scheidet aktiv Zucker bei künstlicher Durchblutung außerhalb des Körpers aus (*Pavy, Brodie* und *Siau*[44]). Sie entnimmt ihn vielleicht zuerst den Nierenzellen (?), aber der weitere Nachschub kommt dann aus dem Blut, dessen Zuckergehalt erniedrigt wird, und nunmehr fangen die Organe, speziell Leber und Muskeln, an, ihr Glykogen herzugeben bis zum vollständigen Verlust. Der Mechanismus der Blutzuckerregulation ist also der gleiche wie bei Muskelarbeit: auch hier zuerst Verschwinden des Zuckers in einem bestimmten Organ, den arbeitenden Muskeln, dadurch Erniedrigung des Blutzuckers (*Weilandt*[45]), und nun Lieferung aus den Glykogenvorräten mit Verarmung der Leberdepots. Bei allen anderen Glykosurien ist der Mechanismus umgekehrt, erst Ausschüttung des Leberglykogens, dadurch Hyperglykämie und dann erst Glykosurie.

Eine Beteiligung der Niere ist im menschlichen Diabetes nicht ganz von der Hand zu weisen, aber freilich mehr im Sinne einer Verhütung oder Einschränkung der Glykosurie, als eines Hervorrufens. Bei akuter Nephritis versagen zahlreiche experimentelle Glykosurien. Bei chronischer Nephritis scheint die Durchlässigkeit oder besser das Abscheidungsvermögen der Niere

erniedrigt zu sein: bei relativ hohem Blutzuckergehalt wird kein Zucker ausgeschieden (*v. Noorden*[46]). Da die Zuckerausscheidung der Niere jedenfalls, gleich allen anderen Sekretionen ein aktiver Vorgang ist, so ist eine Steigerung oder Verringerung einer beliebigen Glykosurie durch verschiedenes Verhalten der Niere nicht undenkbar. Aber ein Nierendiabetes analog dem durch Phlorrhizin, wobei die Niere als primär erkranktes Organ die Glykosurie selbständig bewirkt, ist beim Menschen noch nicht mit Sicherheit bewiesen, trotz der dahin gehenden Arbeiten *Klemperers*[47], *Lüthjes*[48] u. a. Als charakteristisch dafür wird angesehen ein niedriger Blutzuckerwert, auf dessen Vorkommen mehr zu achten wäre, und eine gewisse scheinbare Unabhängigkeit von dem Kohlenhydratreichtum der Nahrung. — Glykosurie bei Nierenblutung ist öfters beobachtet und läßt sich vielleicht in diesem Sinne deuten (*Naunyn*[49]); dagegen nicht das gleichzeitige Vorkommen von Glykosurie bei Glylurie. Bei letzterer ist das Nierenparenchym fast nie, jedenfalls nicht primär erkrankt.

Die Leber als diabetogenes Organ. Außer der für die menschliche Pathologie wohl nicht in Betracht kommenden Niere sind als diabetogene Organe mit Sicherheit nur Gehirn und Pankreas bekannt. Schilddrüse, Hypophysis und Nebenniere sind durchaus zweifelhaft. Die Leber ist zum mindesten beim Gehirndiabetes durch ihre Zuckerausschüttung, und im Pankreasdiabetes auch durch ihre Funktion der Zuckerneubildung stark am Mechanismus des Diabetes beteiligt. So wäre es denkbar, daß der fermentative oder chemische Apparat der Leber, durch irgendwelche in ihm selbst oder im Darmlumen entstehende Gifte oder durch äußere Erregungen primär gereizt, unfähig würde, die normale Glykogenfunktion auszuüben u. s. w., oder aber, daß er von Haus aus, d. h. infolge mangelhafter Anlage, Degeneration, dazu unfähig werde. In diesem Sinne, wenn in der Kette der geschädigten Organe die Leber das erstgetroffene wäre, könnte man von einem primären, einem echten Leberdiabetes sprechen. Ein solcher ist begreiflicherweise selbst im Tierexperiment, wo man die gleichzeitige oder primäre Schädigung anderer Organe nicht gut auszuschließen vermag, kaum nachzuweisen.

Möglicherweise gehört hierher der Hungerdiabetes von *Franz Hofmeister*[50]. Junge Hunde scheiden nach längerem Hunger bis zu 30% der genossenen Stärke als Zucker aus. Als Analogon beim Menschen betrachtet man die Glykosurie bei kachektischen Individuen und die Vagantenglykosurie (*Hoppe-Seyler*[51]), die übrigens, gleich dem Hungerdiabetes, bei ausreichender Ernährung schnell schwinden. Vielleicht ist hier durch die ungenügende Ernährung die Glykogenfixierung der Leber geschädigt. Im übrigen aber ist ein primärer Leberdiabetes in der menschlichen Pathologie nicht zu beweisen. Die relativ häufige Beteiligung der Leber (Schwellung, Cirrhose u. s. w. bei Diabetikern in der zweiten Lebenshälfte, auf die *Naunyn* hinweist, ist zumeist nur Ausdruck einer Mitbeteiligung dieses Organes an einem den Körper an vielen Stellen ergreifenden Prozeß. Das gilt wohl auch für den Bronzediabetes. Die reinen primären Leberkrankheiten, wie Koliken, Ikterus u. s. w., führen fast nie zu alimentärer Glykosurie oder zum Diabetes.

III. Die diabetischen Stoffwechselstörungen[52].

Die Stoffwechselstörung im Diabetes nimmt ihren Ausgang von der mangelhaften Verwertung des Zuckers. Ein großer Teil der abnormen chemischen Vorgänge und ein Teil der klinischen Symptome ist direkte oder indirekte Folge der Zuckerverluste. In manchen Punkten freilich ist ein näherer Zusammenhang noch zweifelhaft und, wenn vorhanden, keineswegs klar.

Ernährungszustand und allgemeiner Umsatz (Calorienbedarf).

Fast ausnahmslos kommt es schon im Beginn des Leidens zu einer Abmagerung. Sie wird um so stärker, je längere Zeit bis zur Erkennung und Behandlung des Leidens vergeht. Sie ist eine ausschließliche Folge der Glykosurie. Mit 100 oder 200 *g* Zucker im Harn (=400—800 Cal.) geht dem Kranken ein Sechstel bis ein Drittel seines Normalbedarfs verloren, und der Verlust wird durch stärkere Nahrungszufuhr in den meisten Fällen nicht ausgeglichen: Von den mehr eingeführten Kohlenhydraten geht eben wieder ein großer Teil in den Urin. Daß etwa ein Patient seinen Hunger instinktiv mit entsprechend mehr Fett und Eiweiß stillt, dürfte nur selten vorkommen. Es ist auffallend, daß auch bei leichterer Glykosurie eine Abmagerung von mehreren Kilo im Verlauf einiger Wochen oder Monate kaum ausbleibt. Bei fehlender oder ungenügender Behandlung kann die Zuckerausscheidung und die Nahrungsaufnahme unerhörte Größen erreichen. Durch die verkehrte Bekämpfung des Hungers werden die Zuckerverluste absolut und relativ immer höher, ohne daß es sich dabei stets um schwere Fälle handeln müßte. Weit besser als auf die eigentliche Wassersucht treffen, mutatis mutandis, des alten *Horaz'* Worte auf den Diabetes zu:

Crescit indulgens sibi dirus hydrops
Nec situm pellit, nisi causa morbi
Fugerit venis . . . . .

Tagesausscheidungen von 1000, 1200 und 1500 *g* Zucker sind von verschiedenen Autoren mitgeteilt worden, freilich ohne Angabe, wie lange diese groben Störungen anhielten. Nur *Fürbringer*[53] berichtet darüber ausführlich: Eine Frau von 43 *kg* schied im Verlaufe von 6 Monaten in 7—17 *l* Urin täglich 435—1039 *g* Zucker und 32—76 *g* Stickstoff aus. Eine 9tägige Reihe zeigt folgende Mittelwerte: 14 *l* Urin, 930 *g* Zucker und 64 *g* Stickstoff. Das entspräche, ausgedrückt in d e n Speisen, die der Patientin, notabene in beschränkter Menge, verordnet waren, etwa folgenden Nahrungsmengen: 3 *l* Milch, 1500 *g* Brot, 10 Eiern, 500 *g* Braten (zubereitet) und 400 *g* Gemüse, gleich rund 400 *g* Eiweiß, 930 *g* Zucker und 150 *g* Fett. Mit solchem Verzehr, dem Drei- bis Vierfachen der Norm, kann dann wohl der Körperbestand eine Zeitlang aufrecht erhalten und sogar verbessert werden, aber doch erst nach starken ursprünglichen Einbußen. An Fällen dieser Art ist ursprünglich das Bild des großen Diabetes gezeichnet worden. Heute ist diese Poly-

phagie relativ, wie wohl auch absolut selten geworden; der Diabetiker kommt eben frühzeitig in Behandlung.

An dem Gewichtsverlust der ersten Zeit ist sowohl der Eiweißbestand als auch der Fettwert beteiligt. In schweren Fällen kommt es auch zu einer Wasserverarmung (s. w. u.!).

Sobald bei rationeller Behandlung die Glykosurie schwindet und die nötigen Fettmengen eingeführt werden, steigt das Gewicht sehr bald. Diese Zunahme beruht sicher zu einem großen Teil auf Wiedereinbringung verlorenen Protoplasmas (s. S. 18), daneben manchmal auf Zurückhaltung verloren gegangenen Wassers und, was ja durchaus erstrebenswert ist, auf einer freilich langsamen Wiederauffüllung der Fettreserven.

Von hier an verläuft die Ernährungskurve der Diabetiker verschieden, je nach der Schwere des Leidens. Bei den in *Naunyns* Sinn „klinisch leichten" Fällen, d. h. solchen, die noch 60—80 *g* Kohlenhydrate ohne Zuckerausscheidung vertragen, gelingt es meistens ohne Schwierigkeit, Gewicht und Kräfte zu erhalten. Wo aber weniger oder gar kein Zucker mehr verbrannt wird, bedarf der Kranke neben mittleren Eiweißrationen 150—200 *g* Fett. Von der Möglichkeit, diese dauernd ohne Störungen zu verzehren, hängt zum großen Teil das Schicksal der schweren Diabetiker ab. Zwischen Zeiten guter Nahrungsaufnahme schieben sich Tage, Wochen und Monate schlechterer ein. Jedes Manko an Nahrungsfett muß aus den Körpervorräten beglichen werden und führt sekundär wieder zu kleineren oder größeren Eiweißverlusten. Eine gut geleitete Kur kann die absteigende Gewichtskurve von neuem unterbrechen; aber im weiteren Verlauf kommt es, auch ohne sonstige Komplikationen früher oder später abermals zu einem Nahrungsdefizit. Beschleunigt wird der körperliche Verfall durch jede Störung der Verdauung, und solchen ist der Darmkanal des Diabetikers bei der Einseitigkeit der Kost besonders stark ausgesetzt. Jede interkurrente Krankheit schädigt, ganz abgesehen von einer Schwächung der Zuckertoleranz, den Ernährungszustand mindestens ebenso und meist mehr als beim Gesunden, die Wiederauffütterung hinterher ist weit schwieriger als bei diesem. So sterben die Zuckerkranken, wenn nicht Komplikationen ihrem Leben vorzeitig ein Ende machen, oft im Zustande allerhöchster Abmagerung. Das Fettpolster ist bis auf Spuren geschwunden, die Muskeln aufs äußerste abgemagert, die Haut, sofern im letzten Stadium die Zuckerausscheidung sehr hoch gewesen ist, von äußerster Trockenheit, die Knochen manchmal stark verdünnt. Nur Leber und Blut zeigen in manchen Fällen einen reichen Fettgehalt.

Wenn im bisherigen die Abmagerung des Diabetikers auf die Schwierigkeit einer quantitativ ausreichenden Ernährung mit Eiweiß und Fett allein zurückgeführt wurde, so war dabei von der Voraussetzung ausgegangen, daß sein Bedarf an Nährmaterial von dem eines Gesunden nicht wesentlich abweicht. Diese Voraussetzung trifft in der Tat, entgegen früheren Annahmen, im wesentlichen zu. Ein Rallentissement de la nutrition, wie es *Bouchard* aus der Nichtverwertung des Zuckers schloß, liegt für gewöhnlich

ebensowenig vor, wie eine besonders starke Steigerung des Stoffwechsels. Zu dessen Messung haben, ebenso wie auch sonst, vier verschiedene Methoden gedient:

1. Die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe in kürzeren Versuchen (bis zu einer Stunde Dauer) nach *Zuntz-Geppert* (zumeist im nüchternen Zustande und bei möglichst vollständiger Ruhe) (*Leo, Stüve, Nehring* und *Schmoll, Magnus-Levy*[54], *Mohr)*.

2. Länger dauernde Versuche (bis zu 24 Stunden) in der Respirationskammer mit Bestimmung der Kohlensäure (*Pettenkofer* und *Voit, Ebstein, Johannson, Dubois* und *Veeder*[55]; gleichzeitige Bestimmung des O_2: *Weintraud* und *Laves, Benedikt* und *Joslin*[56]).

3. Die direkte Calorimetrie, u. zw. in Verbindung mit der Bestimmung des Gaswechsels, in sehr zahlreichen, technisch ausgezeichneten Versuchen von *Benedikt* und *Joslin*.

4. Die Berechnung der Nahrungszufuhr in möglichst langen Zeiträumen unter Berücksichtigung der Gewichtsverhältnisse (*v. Mering, Naunyn*).

Angesichts der Schwierigkeit, beim schweren Diabetes das calorische Äquivalent des Sauerstoffs und der Kohlensäure richtig zu bestimmen, war die Ergänzung der respiratorischen Messungen 1. und 2. durch die direkte Calorimetrie besonders dankenswert; doch sei betont, daß *Benedikt* und *Joslin* im wesentlichen nur die früheren Anschauungen zu bestätigen vermochten.

Die Messung des Gaswechsels und der produzierten Wärme haben zu folgendem Resultat geführt: Patienten mit leichtem Diabetes, die noch eine gewisse Menge von Kohlenhydraten vertragen, unterscheiden sich in ihrem Umsatz nicht wesentlich von gesunden Menschen. Beim schweren Diabetes hingegen ist der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm um durchschnittlich 20% gesteigert (*Magnus-Levy, Benedikt* und *Joslin*). Das entspricht einer Steigerung des Wärmeumsatzes von etwa 15%. Auch der Umsatz des pankreasdiabetischen Hundes ist erhöht (*Falta-Grote-Stähelin*[57], *L. Mohr*). Diese Steigerung ist wohl nicht eine Folge des Ausfalls der Kohlenhydrate, sondern, obwohl im einzelnen noch nicht erklärlich, eine Folge der Stoffwechselstörung, und als solche von großem Interesse. Für die Praxis aber ist im Auge zu behalten, daß der absolute Nahrungsbedarf des Schwerdiabetischen nicht gesteigert zu sein braucht. Die auf die Gewichtseinheit, das Kilogramm, bezogene Erhöhung des Stoffwechsels wird kompensiert durch das geringere Gewicht der ausnahmslos abgemagerten Kranken. Die schwerdiabetischen Patienten von *Benedikt* und *Joslin* hatten bei einem Durchschnittsgewicht von 60 *kg* unter gleichen Bedingungen den gleichen absoluten Umsatz wie deren gesunde Männer mit einem Durchschnittsgewicht von 68 *kg*. Ich gebe in folgender Tabelle eine Schätzung des Umsatzes Gesunder und Schwerdiabetischer nach ähnlichen Prinzipien, wie ich sie seinerzeit in meiner „Physiologie des Stoffwechsels" aufgestellt habe. Nur die fetten Zahlen sind direkte Messungen von *Benedikt* und *Joslin;* die eingeklammerten, schräg gedruckten Zahlen bedeuten die Mengen von Fett, die neben einem Umsatz von 100 *g*

Eiweiß notwendig sind, um den Umsatz zu bestreiten; ihre absolute Höhe soll schon hier eine Vorstellung von der Schwierigkeit der Ernährung geben. Sie müssen noch etwas höher angesetzt werden, wenn größere Mengen von Zucker aus Eiweiß und von Acetonkörpern verloren gehen u. s. w.

Calorienumsatz in 24 Stunden beim gesunden Menschen und beim schweren Diabetes.

	Gesunder Mann		Schwerer Diabetes		
			Männer		Frauen
	70 *kg* (geschätzt *M.-L.*) Cal.	68 *kg* (gefunden *B. u. J.*) Cal.	60 *kg* (gefunden *B. u. J.*) (geschätzt *M.-L.*) Cal.	50 *kg* (geschätzt) Cal.	40 - 45 *kg* (geschätzt) Cal
1. „Grundumsatz“ (absolute Ruhe und Hunger)	1626	**1671**	**1653**	–	–
2. Umsatz bei Ernährung und Bettruhe	2000	**1994**	**2016**	–	–
3. Umsatz bei Ernährung und geringer Bewegung im Krankenhaus*	–	–	2200 *(190)*	1900 – 2000 *(165)*	1600 – 1700 *(130)*
4. Umsatz bei Ernährung und leichter nichtgewerblicher Tätigkeit	–	–	2300 – 2400 *(205)*	2200 *(190)*	1800 – 1900 *(160)*
5. Umsatz bei Ernährung und leichter gewerblicher Tätigkeit	–	–	2600 *(230)*	2300 *(200)*	–

Ich habe in obiger Tabelle auch den Verbrauch stark abgemagerter zuckerkranker Männer und Frauen geschätzt. Die Zahlen sind niedriger als bei höherem Gewicht. Das entspricht allgemein bekannten Verhältnissen und wird gerechtfertigt durch eine Untersuchung von *Benedikt* und *Joslin*. Sie fanden, als ein oft von ihnen untersuchter Kranker um 8—10 *kg* abgemagert

* Unter ähnlichen Verhältnissen in der Respirationskammer gefunden bei mittelschweren bis schweren Diabetikern von

	Gewicht	Cal. in 24 Std. ca.	Cal. pro 1 *kg* in 24 Std.
Pettenkofer u. *Voit*	52	1900	37
Ebstein	61	2200	36
Weintraud u. *Laves*	64	2400	37·5
Dubois u. *Veeder*	70	2500	36

Anmerkung: Die fett gedruckten Zahlen sind von *Benedikt* u. *Joslin* gemessen, und sind das Mittel zahlreicher Messungen an vielen Individuen.

Alle übrigen Zahlen der oberen Tabelle sind von mir geschätzt. Zu den Grundlagen dieser Schätzung vergleiche *Magnus-Levy*, Physiol. d. Stoffw. in *v. Noordens* Handbuch, S. 291 u. 292.

Die Zahlen der unteren Tabelle von *Pettenkofer* u. s. w. sind aus den Respirationsversuchen dieser Autoren abgeleitet.

Die schrägen, eingeklammerten Zahlen bedeuten die Menge von Fett in Gramm, die bei ausschließlicher Ernährung mit Eiweiß und Fett neben einem Umsatz von 100 *g* Eiweiß zur Deckung des Bedarfs nötig sind.

war, den Verbrauch pro Kilogramm nur mäßig gestiegen, den absoluten Verbrauch dagegen gesunken.

Während bei keinem der nach den Methoden 1 bis 3 untersuchten Kranken je eine Herabsetzung des Stoffwechsels gefunden wurde, geben *v. Mering*[58] und *Naunyn*[59] eine solche an auf Grund der kontrollierten Nahrungsaufnahme (Methode 4). *Merings* Leichtkranker, ein älterer Mann von 60 Jahren und 66 *kg*, erhielt im Gefängnis eine offenbar sehr gleichmäßige, gut kontrollierbare Nahrung; er hielt sich viele Monate mit 28—32 Calorien auf unverändertem Gewicht, natürlich bei sehr mäßiger Bewegung. Dagegen scheint der Kranke aus *Naunyns* Klinik, ein stark abgemagerter Patient von 50 *kg*, in der ersten Rekonvaleszenz, d. h. bei erstmaliger rationeller Behandlung, mit sehr viel weniger ausgekommen zu sein. *Weintraud*[60] berechnet, daß er bei 50 *kg* Gewicht und nur 1245 Calorien im Verlauf von drei Monaten 13 Pfund zugenommen habe. Diese ganz isolierte Beobachtung läßt freilich Raum für kritische Zweifel, und es ist sicher, daß der gleiche Patient in späteren Zeiten wesentlich mehr verbrauchte. Immerhin scheint mir, daß eine Herabsetzung des Umsatzes in einzelnen Fällen von schwerem Diabetes zu gewissen Zeiten nicht ganz von der Hand zu weisen ist. Das bezieht sich auf stark heruntergekommene Patienten, wenn man sie lange Zeit auf eine knappe Kost setzt. Die Möglichkeit einer starken Herabsetzung des Umsatzes, im besonderen einer Anpassung an eine sehr schmale Kost, die früher von den Physiologen und auch von mir geleugnet wurde, kann heute angesichts der sich mehrenden Erfahrungen nicht mehr ganz abgelehnt werden (*O. E. Neumann* für Gesunde, *Svenson* für Typhusrekonvaleszenten, *Magnus-Levy* für abgemagerte Nervöse, *v. Bergmann* für Fettleibige). Ebenso wie *Naunyn* in dem oben genannten Fall, habe auch ich den Eindruck gehabt, daß sehr stark abgemagerte schwere Patienten nach erstmaliger Regulierung der Diät oft mit kleinem Eiweiß- und Fettumsatz schnell in die Höhe kamen. Die Möglichkeit, daß starker Eiweiß- und Muskelansatz einen gleichzeitigen Fettverlust verdecke, ist freilich nicht von der Hand zu weisen. Diese Verhältnisse sind in Zukunft durch direkte Messungen des Gaswechsels und des Wärmeumsatzes zu kontrollieren.

Theoretisch ebenso wichtig und praktisch von noch größerer Bedeutung scheint mir das Umgekehrte zu sein, die bisher noch wenig studierte Frage einer starken Umsatzerhöhung, u. zw. in den Zeiten ganz ungeregelter enormer Nahrungsaufnahme. Bei deren Schätzung scheint es manchmal, als ob die Nahrung auch nach Abzug der Zuckerverluste ein Übermaß von Brennstoffen liefere und einen Gewichtsanstieg garantieren müßte. Statt dessen sieht man die Patienten dauernd abnehmen. Es scheint, als ob das Übermaß der Nahrung den Verbrennungsprozeß anfache, u. zw. weit über das Maß der „Verdauungsarbeit" und der „specifisch dynamischen Wirkung", wie man es beim Gesunden sieht. Den einzigen Nachweis für diese von mir schon seit langem gehegte Vermutung finde ich bei *Rolly*[61]. Dieser maß bei einem Zuckerkranken unter ganz ungeregelter Kost gleich nach dem

Eintritt ins Krankenhaus einen Sauerstoffverbrauch von 6·4 cm^3 pro 1 *kg* bei 66 *kg* Gewicht; nach 6 Wochen betrug der Wert nur 4·35 cm^3 bei 70 *kg*.

Bei der Wichtigkeit des Problems sei es hier noch einmal kurz zusammengefaßt:

In neuerer Zeit ist ein niedrigerer Gesamtumsatz durch direkte Messungen festgestellt bei einzelnen Fettleibigen, ferner als Anpassung an eine niedrige Kost beim Gesunden (*Neumann*), nach starker Abmagerung in der Rekonvaleszenz von Typhus (*Jaquet* und *Svenson*) und auch sonst (*Magnus-Levy*). Sie tritt freilich nur nach recht starker Einbuße an Protoplasma ein. Anderseits scheint in selteneren Fällen auch eine Anpassung an übermäßige Nahrungszufuhr, eine Luxuskonsumtion zu erfolgen, derart, daß ein großer Teil des Überschusses nicht, wie zumeist, zur Mast dient, sondern ungenützt verbrennt (*Grafe* und *Koch*[62]). Mäßige Abweichungen von der Norm nach oben und unten mögen häufiger vorkommen, die größeren — und nur sie sind beweisend — sind selten. Mir scheint, daß derartige Abweichungen von der Norm bei der größeren Labilität des Stoffwechsels bei Diabetischen vielleicht häufiger sind als anderwärts. Die Forschung wird das im Auge zu behalten haben. Die Praxis jedoch hat von einer Verminderung der nach unserer sonstigen Anschauung erforderlichen hohen Fettzufuhr zunächst durchaus abzusehen.

Eiweißumsatz.

Hoher Eiweißumsatz, Azoturie der Franzosen, wurde früher als zum Wesen des Diabetes gehörig angesehen. Das ist sie nicht, sie ist fast immer nur die Folge der Polyphagie bei ungeregelter Kost oder Folge der früher üblichen Ernährung mit großen Mengen Fleisch; 1000—1500 *g* Fleisch führen allein 33—50 *g* Stickstoff in den Urin. Es sind Tagesausscheidungen bis zu 150 *g* Harnstoff und 70—80 *g* Stickstoff vermeldet (vgl. *Fürbringers* Fall [S. 12]). Der hohe Eiweißumsatz bedeutet also keineswegs Eiweißverlust. Tatsächlich treten Eiweißverluste aber häufig ein, u. zw. zunächst als Teilerscheinung der Gewichtsabnahme im Anfang der Krankheit dadurch, daß infolge des Zuckerverlustes die vorher ausreichende Nahrung ungenügend wird. *v. Noorden*[63] gibt folgendes Beispiel: Bedarf eines Patienten von 65 *kg* = 2275 Calorien, Zufuhr 2662 Calorien, also anscheinend ausreichend, aber Verlust an Harnzucker 754 Calorien. Wirklicher Nutzwert der Nahrung 1908, also ein Defizit von 376 Calorien, das in diesem Falle durch eine Abgabe von 2 *g* Stickstoff gleich 12 *g* Eiweiß gleich 60 *g* Muskel und rund 35 *g* Fett gedeckt wurde. Ich schätze, daß in den meisten Fällen mehr als die Hälfte des Gewichtsverlustes der ersten Zeiten „auf Muskelmasse" und weniger als die Hälfte auf Fett entfällt.

Sobald bei rationeller Ernährung für die ausfallenden Kohlenhydrate Fett in genügender Menge eintritt, setzt sich der Diabetiker, auch der der schweren Form, mit mittleren Eiweißmengen, 100—120 *g*, entsprechend 16

bis 18 *g* N, ins Gleichgewicht (*Fr. Voit*[64] und zahlreiche andere); auch mit kleineren Eiweißmengen gelingt das oft in überraschender Weise. Ich habe ebenso wie *v. Noorden* einen Patienten von 65 *kg* 2—3 Wochen mit 60—65 *g* Eiweiß und größeren Mengen Fett ohne Kh auf N-Gleichgewicht erhalten. Der abgemagerte Diabetiker der schweren Form erreicht zwar nie wieder seine ursprüngliche Körper- und Muskelmasse, aber er verteidigt seinen niedrigen Eiweißbestand mit relativ großer Hartnäckigkeit und macht, ähnlich einem Rekonvaleszenten, gewisse Ersparnisse an Stickstoff aus einer Nahrung, mit der ein nicht abgemagerter Gesunder sich ins Gleichgewicht setzen würde. Das scheint namentlich dann zu geschehen, wenn unter dem Einflusse der Behandlung eine auch nur mäßige Toleranz für Kohlenhydrate wiederkehrt. Die erfreulichen Gewichtszunahmen um diese Zeit bedeuten zum großen, vielleicht größten Teil Eiweiß- und Muskelgewinn.

Die Zähigkeit im Festhalten und der Wiederauffüllung des Körpereiweißes zeigt sich auch an den „Hungertagen". Ein Patient von *Weintraud*[65] gab, nachdem er vorher bei 21·6 *g* N-Umsatz im Gleichgewicht gewesen, an einem Hungertage 11 *g* Stickstoff ab, eher weniger als ein Gesunder, und brachte diesen Verlust in 5 Tagen vollständig wieder ein; ein anderer deckte den Stickstoffverlust eines Hungertages von 13 *g* vollständig in den nächsten 4—5 Tagen. Auch an „Gemüsetagen" mit Eiern, an denen kaum mehr als 5—6 *g* Stickstoff zugeführt wurden, sind die Stickstoffverluste oft gering oder können sogar fehlen. Ich sah an solchen oft im Tagesurin nur 8—9 *g* Stickstoff, *v. Noorden* und *Falta*[66] noch geringere Werte (5—6 *g*). Besonders niedrig stellt sich die Eiweißausscheidung manchmal in Haferperioden. Die Stickstoffzufuhr beträgt hier bei gleichzeitigen Gaben von 4—5 Eiern 9 bis 10 *g* N; im Urin fand ich in günstigen Fällen oft nur 7, *v. Noorden* oft sogar nur 4—5 *g*. Das ist sicher die Folge des großen Kohlenhydratumsatzes bei dieser Ernährung.

Der sichere Gewinn dieser Untersuchungen, daß auch der Diabetiker der schweren Form mit mittleren und mit kleinen Eiweißmengen auskommt, ist eine vollständig ausreichende theoretische Begründung für die von *Cantani* und *Naunyn* durchgefochtene Forderung, die früher geübte übermäßige Fleischverordnung zu beschränken.

So stellt sich der Eiweißhaushalt im Diabetes heute in günstigerem Lichte dar als früher. Wenn der Schwerkranke trotzdem im weiteren Verlaufe von neuem an Gewicht und Muskelmasse abnimmt, so beruht das meistens auf der Unmöglichkeit, neben Eiweiß genügende Mengen von Fett zu verzehren und zu verdauen (Störung des Magendarmkanales, interkurrente Krankkeiten u. s. w.). Daneben scheint in manchen Fällen zeitweise ein „toxogener" Eiweißzerfall stattzufinden, d. h., Eiweißabgabe trotz genügender Zufuhr und Ausnutzung von Fleisch und Fett. Als Gewährsmänner werden *v. Mering*[67], *Wegely*[68] und *A. Hesse*[69] angeführt. Die genauere Durchsicht und Kritik dieser Arbeiten gibt allerdings zu Bedenken den schärfsten Anlaß; doch will

ich das Vorkommen solcher Perioden toxogenen Eiweißzerfalles nicht leugnen. Mit Bestimmtheit aber muß ich in Abrede stellen, daß ein solcher dem Coma diabeticum vorangeht und es herbeiführt, wie seit *Münzer* und *Straßer*[70] vielfach behauptet wurde. In *Münzers* Fall ist, wie *v. Noorden* betont, der tatsächlich vorhandene Eiweißzerfall zum größten Teil durch einen gleichzeitigen Infekt verursacht. Ich selber habe in zahlreichen solchen Fällen nichts davon gesehen*. Die Stickstoffmenge des Urins betrug bei relativ reichlicher Ernährung am Tage vor dem Koma nur einmal mehr als 16 *g*. In einem besonders wichtigen Falle, den ich 6 Tage vor und 4 nach geheiltem Koma beobachtet habe, war an keinem einzigen Tage, auch nicht im Koma selbst, Stickstoffdefizit vorhanden.

Besonders reserviert muß ich mich den Angaben gegenüber verhalten, nach denen bei abundanter Eiweißzufuhr, aber auch ohne solche, manchmal erstaunliche Mengen von Stickstoff, 10 und 20 *g* pro Tag, zurückgehalten werden, ohne daß man weiß, wohin diese kommen. *v. Noordens* Urteil, daß eine Reihe von Stickstoffwechselversuchen an Diabetikern den scharfen Bedingungen, die man an eine solche Untersuchung stellen muß, nicht genügen, schließe ich mich nicht nur an, sondern möchte die kritischen Bedenken auf die Mehrzahl dieser Arbeiten ausgedehnt wissen.

Der Eiweißabbau ist normal. Der gelegentliche Befund von Tyrosin im Harn (*Bergell* u. *Blumenthal*[71]) hat noch keine Bedeutung gewonnen. Das Auftreten großer Mengen von Ammoniak bei Acidosis (bis 30 und 40% des Gesamtstickstoffes) und das dementsprechende Zurücktreten des Harnstoffes ist weder eine Abbauhemmung noch eine Synthesenstörung. Das Ammoniak wird von den organischen Säuren des Harnes beschlagnahmt und so der normalen Synthese zu Harnstoff entzogen.

Gegen die vielerörterte und von manchen Seiten als sicher angenommene „Abartung des Eiweißes" möchte ich mich mit Entschiedenheit erklären. Der Begriff wurde von *Kraus*[72] und *Umber*[73] geschaffen, um die anscheinend abnorm hohe Zuckerbildung in manchen Fällen nicht auf das Fett, sondern auf das Eiweiß zurückzuführen. Es wurde angenommen, daß mehr Eiweiß angegriffen würde oder partiell zerfiele, als dem Stickstoffgehalt der Ausscheidungen entspricht: nicht etwa so, daß stickstoffhaltige End produkte in größerer Menge zurückblieben, sondern in dem Sinne, daß ein eiweißähnlicher Komplex mit hohem Stickstoff-, aber niedrigem Kohlenstoffgehalt im Körper zurückbliebe, und daß der vom Eiweiß abgegebene Kohlenstoff, dessen Stickstoff im Urin nicht erscheint, in Form von Zucker ausgetreten sei. Die folgende quantitative und qualitative Überlegung scheint mir dagegen zu sprechen:

Sämtliche bekannten Bausteine des Eiweißes sind als α-Aminosäuren substituierte, also relativ kohlenstoffreiche Glykokolle (Alanin ein Methylglykokoll, Leucin ein Isobutylglykokoll u. s. w.).

* Während des Drucks dieser Arbeit habe ich einen Fall mit ausgesprochenem toxogenen Eiweißzerfall beobachtet. Dr. *Czapsky* wird ihn veröffentlichen.

Das Eiweiß kann in dieser Überlegung als ein polysubstituiertes Polyglykokoll bezeichnet werden. Eine Kohlenstoffabgabe zum besten der Zuckerlieferung würde stattfinden, wenn etwa eine höhere Aminosäure, wie Tyrosin oder Leucin, zu Alanin oder Glykokoll abgebaut würde. In der Tat kann man berechnen, daß, wenn 100 *g* Eiweiß (16 *g* N und 53 *g* C) quantitativ in ein nichtsubstituiertes Polyglykokoll übergehen würden, dann auf 16 *g* Stickstoff nur 27 *g* Kohlenstoff fielen; es würden also 26 *g* Kohlenstoff „abfallen", entsprechend einer Bildung von 65 *g* Traubenzucker. An einen solchen Ersatz des Eiweißes durch reine Glykokollgruppen wird im Ernst niemand denken. Nähme man aber ein abgeartetes Eiweiß an, das auf 16 *g* Stickstoff statt 53 *g* Kohlenstoff nur 48 *g* enthielte, so würden 100 *g* Eiweiß bei dieser „Abartung" 5 *g* Kohlenstoff, entsprechend 12 *g* Traubenzucker, liefern können. Die gesamten 8 *kg* Eiweiß, die ein magerer Diabetiker besitzt, würden dabei im ganzen 1000 *g* Zucker hergeben können. Diese imaginäre Zuckerquelle müßte also bald versiegen. Und welcher Biologe vermag sich vorzustellen, daß ein derart abgeartetes Eiweißmolekül noch im Muskel Contractionen ausführe, daß es im Magen Pepsin oder in der Leber Gallensäuren oder Bilirubin produziere, daß es in den Nerven sensible und motorische Reize vermittle? Weiß man doch, daß schon bei Körpern von niederer Konstitution Ersatz von Propyl- oder Butylgruppen durch Methylgruppen die chemischen Eigenschaften der toten Substanz stark, der Ersatz der Aldehyd- durch eine Carboxylgruppe sie total verändert. Und zeigt doch das Eiweiß der gleichen Organe bei verschiedenen Tieren und ebenso das Eiweiß der verschiedensten Organe in bezug auf Stickstoff- und Kohlenstoffgehalt kaum irgendwelche Abweichungen. Eine Abartung des Eiweißes im Protoplasma mit Erhaltung der Funktion erscheint mir ein Unding. Und die Menge des nicht im Protoplasma organisierten toten oder Reserveeiweißes ist jedenfalls im gesunden Körper, und noch mehr im diabetischen, äußerst gering.

Man hat gemeint, daß ein solches abgeartetes Eiweiß sich wieder mit Kohlenstoff anreichern könne oder auch, was im Prinzip auf das gleiche herauskommt, daß das aus ganz zerfallendem Eiweiß frei gewordene Ammoniak wieder zu Eiweiß werden könne. Letztere Möglichkeit ist zuzugeben, seit *Knoop*[74] und *Embden*[75] die Synthese von Aminosäuren aus Ammoniak und entsprechenden stickstofffreien Säuren bewiesen haben. Aber aus welcher Quelle stammt der Kohlenstoff, der nunmehr zum Wiederaufbau des Eiweißes und damit eventuell zur Lieferung weiteren Zuckers dienen kann? Offenbar nicht aus Kohlenhydraten, und auch nicht aus Eiweißkohlenstoff, die ja beide schon nach der üblichen Auffassung und Berechnung als Harnzucker abgegeben und verbucht worden sind. Die einzig verfügbare Quelle für eine derartige Regeneration des Eiweißes wäre also der Kohlenstoff der Fette. Mit anderen Worten: An die Stelle des mystischen Begriffes der Eiweißabartung, der eigentlich nur erfunden wurde, um eine Zuckerbildung aus Fett abzuleugnen, hat, wenn die Grundlage der ganzen Rechnung richtig wäre, die Zuckerbildung aus Fett zu treten.

Kohlenhydratstoffwechsel.

Maßgebend für die Kenntnis der Störung ist nicht der Prozentgehalt einer beliebigen Harnportion, sondern nur der des 24stündigen, der Menge nach bekannten Urins, d. h. die Quantität der 24stündigen Zuckerausscheidung in Gramm, und auch diese nur in Verbindung mit einer genauen Kenntnis der Nahrung. — Die Größe der Zuckerausscheidung hängt in erster Reihe von der Nahrung ab.

Abhängigkeit der Glykosurie von der Nahrung[76].

a) **Alkohol.** Aus Alkohol entsteht kein Zucker; auch indirekt führt er, in mäßigen Mengen genossen, nie zu einer Vermehrung der Zuckerausscheidung (*Külz*[77], *v. Noorden* u. s. w.).

b) **Fett.** Wenngleich von einzelnen Autoren eine Zuckerbildung aus Fett für möglich und in vereinzelten menschlichen Fällen für bewiesen erachtet wird, so gilt doch auch für diese, und vor allem für die große Mehrzahl aller anderen Fälle mit voller Sicherheit der Satz, daß vermehrte Fettzufuhr keine vermehrte Zuckerausscheidung macht. Das kommt, im Gegensatz zur Steigerung der Glykosurie durch vermehrten Eiweißumsatz, am besten zum Ausdruck in einem Versuch *v. Merings* (*Hübners*[78]).

Reihe	Nahrung Eiweiß	Fett	Harnzucker
IV	176 *g*	150 *g*	51·3 *g*
VI	176 „	319 „	50·2 „
V	98 „	315 „	69 „

Man erinnere sich auch der gesicherten Tatsache, daß überreichliche Fettzufuhr nicht gesteigerten Fettumsatz bedeutet. Der Überfluß an Fett wird eben als Fett deponiert. Und wenn infolge allerschwerster Erkrankung wirklich bei einzelnen Diabetikern Zucker, aus Fett stammend, ausgeschieden würde, so geschieht dieses wahrscheinlich auch bei knapper Fettzufuhr, d. h. aus Körperfett.

c) **Eiweiß.** Aus Eiweiß entstandener Zucker geht nur im schweren Diabetes im Urin verloren, im leichten nicht. Sei es, daß hier kein oder nur wenig Zucker aus Eiweiß gebildet wird, weil kein Bedarf dafür vorliegt, sei es, daß er mit einem Teil der eingeführten Kohlenhydrate verbrannt wird. An sich unterscheidet sich wohl der in der Leber gebildete Eiweißzucker, sobald er ins Blut übergetreten ist, nicht von dem, der aus Stärke u. s. w. entsteht. Wenn bei Aufnahme von 100 *g* Stärke 50 *g* Glucose im Harn vorhanden sind, so ist natürlich nicht zu unterscheiden, ob diese 50 *g* ausschließlich von präformierten Zuckermolekülen oder vielleicht zum Teil von Eiweiß herstammen.

Große Mengen von Fleisch und Eiweiß steigern im schweren Diabetes die Glykosurie. Mit ihrer Herabsetzung nimmt jene ab. Beispiele:

Cantani[79]	*Naunyn (Troje)*[80]
820 *g* Fleisch . . . . 74 *g* Zucker	500 *g* Fleisch . . . . 22 *g* Zucker
500 „ „ . . . . 49 „ „	250 „ „ . . . . 0 „ „

Im leichten Diabetes tritt die Schädlichkeit großer Fleischrationen (über 500 *g*) bei kürzerer Beobachtung nicht hervor. Aber mit Rücksicht auf die doch vielfach vorhandene Progredienz des Leidens ist ein gewisses Maximum an Fleisch auch hier nach Möglichkeit innezuhalten.

Die verschiedenen Eiweißarten liefern im Diabetes nicht ganz die gleichen Mengen Zucker. Sind auch die Versuche nicht besonders exakt, die Unterschiede zumeist nicht sehr groß, so ist doch das Hauptergebnis, daß Casein und Fleisch relativ mehr Zucker liefern als Eiweiß aus Eiern und aus Pflanzen (Roborat, Glidine, Aleuronat sind im wesentlichen identisch, sind Roggen- und Weizeneiweiß). Als anscheinend sehr günstig hat sich Pflanzeneiweiß als Zugabe zu Haferkuren erwiesen. In *v. Noordens* Versuchen schien die Zugabe von 100 *g* Roborat zu 250 *g* Hafer den günstigen Erfolg nicht sehr zu beeinträchtigen. Tatsächlich scheint Fleisch als Zulage zu Haferkuren mehr Zucker zu liefern als Pflanzeneiweiß. Aber der Unterschied ist doch, wenigstens in den bisherigen spärlichen Versuchen *Blums*[81], nicht so auffallend groß (bei 250 *g* Fleisch neben Hafer wurden nur 15 *g* Zucker mehr ausgeschieden als bei 50—60 *g* Roborat).

Für die größere Schädlichkeit des Fleisches sekundäre Einflüsse, wie den Gehalt an Extraktivstoffen verantwortlich zu machen, die die Verwertung der Kohlenhydrate schädigen könnten, geht nicht an. Das von solchen freie Milcheiweiß verhält sich ebenso wie Fleisch. Ein Versuch mit 40 *g* Fleischextrakt täglich zeigte mir bei einem leichten Diabetiker, allerdings im Stadium der Aglykosurie, keinen Einfluß.

Die Erhöhung der Zuckerausscheidung durch reichlichen Fleischgenuß im schweren Diabetes beruht jedenfalls in erster Reihe darauf, daß das Eiweiß Zucker liefert, der nicht verbrannt werden kann; aber daneben übt das Fleisch vielleicht auch eine direkte Schädigung der Kohlenhydratverwertung aus. In manchen leichteren Fällen ist die Zuckerausscheidung bei größeren Fleischgaben höher als bei teilweisem Ersatz durch Brot. Man spricht in diesem Falle davon, daß die betreffenden Kranken mehr eiweißempfindlich als „kohlenhydratempfindlich" seien (*Falta*[82], *Whitney*[82]).

d) **Einfluß verschiedener Kohlenhydrate.** *Külz*[83] hat zuerst festgestellt, daß Lävulose und ihr Polymeres, das Inulin, sowie Milchzucker von einzelnen Kranken besser vertragen werden als Glucose; doch gilt das im allgemeinen nur für leichte Fälle. In schweren werden auch sie nicht assimiliert, weder vom Hund (*Minkowski*[84]), noch vom Menschen (Zusammenstellung bei *Magnus-Levy*[85]). Auch wenn etwa in den ersten ein, zwei Tagen ein Teil der Lävulose (infolge ihrer leichteren Aufstapelung als Glykogen) nicht in den Harn übergeht, so geht doch bei fortdauernder Zufuhr alles verloren.

Auch bei den leichteren Formen kann man sich nicht allzusehr auf dauernde geringere Schädlichkeit der obigen zwei Zuckerarten verlassen,

sofern sie in chemisch reiner Form gegeben werden. Etwas anders scheinen sie sich allerdings bei Aufnahme in der natürlichen Form in den sie enthaltenden Nahrungsmitteln zu verhalten. Es scheint durchaus, wenngleich exakte Vergleichsversuche fehlen, ja fast unmöglich sind, daß die Gemische von Invertzucker, Fruchtzucker und anderen Kohlenhydraten, wie sie in Früchten und Gemüsen vorkommen, geringere Zuckerausscheidung bewirken, als eine äquivalente Menge von Brot. Hier spielt vermutlich unter anderem die verschiedene Art der Resorption und Vergärung im Darmkanal eine Rolle, und diese hängt jedenfalls ab von der Beimengung anderer Stoffe, wie der Cellulose, der Pflanzensäuren u. s. w.

In den Nahrungsmitteln, die von Kohlenhydraten überwiegend Stärke und Dextrin, also Polymere des Traubenzuckers enthalten, sollte nach der ursprünglichen Auffassung nur deren Gehalt an diesen Kohlenhydraten für die Zuckerausscheidung maßgebend sein, also die Größe der Glykosurie nur von der Menge, nicht der Art und Form der genossenen Stärkederivate, abhängen. Höchstens daß man der Maltose und Glucose, weil schneller resorbierbar, eine größere Schädlichkeit zuerkannte. Neuerdings haben sich denn doch Unterschiede gezeigt der Art, daß z. B. Hafersuppen weniger Zuckerausscheidung machen als Brot, daß einzelne Patienten die Stärke der Kartoffeln besser vertragen als andere. So soll auch nach *v. Noorden*[86] das Kohlenhydrat der Banane gut toleriert werden. Außer Verschiedenheiten der Resorption und teilweiser Vergärung im Darm spielen hier sicher gewisse, chemisch noch nicht zu deutende Veränderungen der Nahrung durch den Zubereitungsprozeß eine Rolle (das Rösten der Getreidekörner beim Mahlen und Backen, deren mechanische Verkleinerung, die Veränderung durch längeres oder kürzeres Kochen u. s. w.).

Neueren Datums, durch das Studium der Haferkuren gewonnen, ist die Erkenntnis, daß die isolierte Darreichung großer Mengen von Kohlenhydraten (Haferkuren) unter Ausschluß von Fleisch oft ausgezeichnet vertragen wird, wo kleine Brotmengen neben strenger Kost schlechte Resultate geben (s. S. 70).

Glykosurie und Muskelarbeit. Die arbeitenden Muskeln sind die stärksten Glykogen- und Zuckerkonsumenten. Im leichten Diabetes fördert Arbeit die Zuckerverwertung. Viele Patienten, die ihren Urin selber untersuchen, wissen. daß ihr Vormittagsurin im Gegensatz zu sonst zuckerfrei ist, wenn sie nach dem Frühstück 1—2 Stunden spazierengehen. Bei ein- bis mehrstündigen Märschen konnte in Versuchen von *Külz*[87] und *v. Noorden*[88] die Zuckerausscheidung von 20—40 auf 10—20 *g* herabgedrückt werden. 10—20 *g* wurden also durch die Arbeit verbrannt, selten mehr, wie bei *Mering*[89]. Diese einmalige Ersparnis ist freilich gegenüber dem wirklichen Energieverbrauch der Arbeit gering, aber sie summiert sich offenbar, namentlich bei dauernder Arbeit (*Bouchardat*[90], *Schmitz*[91]) s. u. „Therapie").

Diese Erfahrung gilt jedoch nur für Diabetiker mit von Haus aus geübter und noch guter Muskulatur, also für einen großen Teil der leichten, dagegen nur für einzelne schwere Fälle. Bei schlaffer Muskulatur, mangelnder Übung

nimmt die Zuckerausscheidung beim Marschieren, Turnen u. s. w. nicht ab, sie kann sogar steigen (*Külz, v. Noorden*). So verbrennt auch der pankreasdiabetische Hund auf dem Tretrad nur wenig oder gar keinen Zucker (*Heinsheimer*[92], *Seo*[93]).

Abhängigkeit der Glykosurie von psychischen Einflüssen. Unter den ätiologischen Faktoren (s. S. 35) fungieren geistige Überanstrengungen als Ursachen oder Veranlassungen zum Ausbruch der Krankheit. Die Abhängigkeit einer schon bestehenden Glykosurie ist fast bei jedem Kranken gelegentlich zu beobachten. Erkrankungen in der Familie, finanzielle Sorgen, politische Erregung u. a. verschlimmern den Diabetes für kürzere oder längere Zeit in ausgesprochenem Maße. Auch Traumen, chirurgische Erkrankungen u. s. w. wirken ähnlich, zum Teil wohl durch Vermittlung psychischer Einflüsse.

Die konstanteste Störung des Kohlenstoffhaushaltes neben der Glykosurie und der Hyperglykämie ist die Glykogenarmut der Leber und der Muskeln. In den schwersten Fällen ist ebenso wie beim pankreaslosen Hunde die Leber praktisch glykogenfrei (*Frerichs*[94], *Ehrlich*[95], *Naunyn*[96] u. s. w.), durch Inulin und Lävulose läßt sich auch beim Menschen, in Übereinstimmung mit *Minkowskis*[97] Angaben beim pankreaslosen Hund, Glykogenansatz erzwingen, aber nicht durch Glucose (*v. Noorden*[98]). Da, wo Glykogen in der Leber getroffen wird, handelt es sich, wie schon *Frerichs* hervorhob, und wie sich aus den Angaben späterer, sorgfältig unterscheidender Untersucher ergibt, um leichte Fälle[99].

Glykuronsäure ist in manchen Fällen von Diabetes in größeren Mengen im Urin enthalten; die davon herrührende Linksdrehung des vergorenen Harns macht die Bestimmung der Oxybuttersäure im Harne selbst illusorisch. Sie ist besonders leicht dann nachzuweisen, wenn bei strenger Kost der Harn zuckerfrei wird. *P. Mayer*[100] hat diese Tatsache im Sinne eines normalen Zuckerabbaues über Glykuronsäure gedeutet (s. S. 4), wahrscheinlich ist aber ihr reichlîches Auftreten von der Bildung von Fäulnisprodukten im Darm abhängig. Deren Mengen werden bei strenger Kost, d. h. bei Fehlen von Kohlenhydraten im Darm, noch genauer zu untersuchen sein, als es bisher der Fall gewesen ist.

Fettstoffwechsel[101].

Der Gesamtfettumsatz ist eine Frage der Höhe des Energieumsatzes; soweit dieser nicht durch Eiweiß, Kohlenhydrate und Alkohol gedeckt wird, tritt eben das Fett ein. Hier soll nur wieder auf den Irrtum hingewiesen werden, daß man den Fettumsatz durch übermäßige Fettzufuhr steigern könne. Der Überschuß von Nahrungsfett wird, abgesehen von kleinen Beträgen, als Körperfett deponiert. Von einem pathologischen Abbau der Fette ist nichts bekannt. Über die Frage, ob der großen Ausscheidung von Acetonkörpern eine vermehrte Bildung, also ein abnormer Vorgang zu grunde liege, s. w. u. (S. 30).

G. Rosenfeld hat die Kohlenhydrate als den Entflammungsherd für Fett bezeichnet und den Ausdruck geprägt, daß das Fett nur im Feuer der Kohlenhydrate verbrenne. Demgegenüber muß nachdrücklich betont werden, daß auch im allerschwersten Diabetes die Oxydation des Fettes sich, zum mindesten bis zur Stufe der Buttersäure herab, durchweg normal vollzieht, eine Störung der Spaltung und der Oxydation bis dahin jedenfalls nicht statthat. Sie ist somit auch nicht die Ursache der Lipämie im Diabetes.

Lipämie tritt beim Gesunden auf als Verdauungslipämie nach großen Mengen von Fett, im Hunger und nach zahlreichen Vergiftungen infolge der Wanderung von Depotfett zur Leber (*G. Rosenfeld*), wenn bei Glykogenfreiheit die Leber sich mit großen Mengen Fett beladet. In Krankheiten erscheint sie am häufigsten im Diabetes, und zwar nur im schweren Diabetes mit stark gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel (*Naunyn*[102], *Klemperer* u. *Umber*[103]). Im Koma finden sich die höchsten Werte: 15% im Serum (*Stadelmann*[104]), 18, 19·7 und 27% Fett im Blut (*B. Fischer*[105], *Neißer* u. *Derlin*[106], *Marchetti* u. *Frugoni*[107]).

Leichte Lipämie, 1—1½%, ist im Koma häufig (*Klemperer*), wird aber gewöhnlich übersehen; sie kann aber auch ganz fehlen. Somit ist sie sicher nicht die Ursache des Komas, das man durch Fettembolie des Gehirns hat erklären wollen. Auch beim Alkoholismus ohne Koma (*Gumprecht*[108]) und sonst hat man sie gefunden (7% Fett im Blut [*Speck*[109]]). — *B. Fischer* und *Klemperer* zeigten, daß dieses Blutfett beim Diabetes relativ große Mengen von Lipoiden, Cholesterin und Lecithin enthält*. In 4 *l* Blut mit 2½ *l* Serum sind im obigen Fall von *Klemperer* 40 *g* Cholesterin enthalten gewesen. *Klemperer* betont mit Recht, daß dieses Blutfett nicht in Wanderung geratenes Depotfett sein könne, da dieses an Lipoiden sehr arm sei. Er glaubt, daß es von irgendwelchen Organen abgegeben sei und nicht unmittelbar aus der Nahrung stamme. Auch *v. Noorden* leugnet das letztere, weil er Lipämie bei sterbenden Diabetikern nach mehrtägigem Hungern gefunden habe. Dieser Grund ist nicht stichhältig; vielmehr sind nach meiner Meinung die Lipoide während vieler Wochen aus der cholesterinreichen Nahrung in der Blutbahn aufgespeichert, ohne sie in genügender Menge verlassen zu können. Zum Zustandekommen und ebenso zum Verschwinden einer Lipämie braucht es, wie *Speck* in seinem Fall gezeigt hat, viele Wochen. Eine Abnahme des Cholesteringehaltes der Organe hat *Klemperer* in keinem Falle nachweisen können.

Ich glaube sonach, die Lipämie oder Lipoidämie zum größten Teil auf erschwerten Austritt der Nahrungsfette aus dem Blut zurückführen zu sollen, deren Mechanismus allerdings unerklärt ist, nachdem die Lehre von der Lipolyse im Blut widerlegt ist.

---

*

	Cholesterin	Ätherextrakt	
1. (im Blut)	0·48	18·0	*B. Fischer*
2. („ Serum)	0·9	4·59	*Klemperer* u. *Umber*
3. („ Blut)	1·06	27·0	*Fugoni* u. *Marchetti*

Erwähnt sei noch, daß sich die Lipämie auch im Pankreasdiabetes und beim spontanen Diabetes des Hundes (*Naunyn*) findet. Sie ist, ebenso wie die Acidosis, stets das Zeichen einer besonders starken Störung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Acidosis, Ketonurie[109].

„Acidosis“ ist die Anhäufung organischer Säuren (Oxybuttersäure und Acetessigsäure im Diabetes) im Organismus, die Ketonurie, ihre Ausscheidung im Urin ist eine Folge und ein Teilprozeß der Acidosis.

$CH_3-CHOH-CH_2-COOH$ . . . . Oxybuttersäure
$CH_3-CO-CH_2-COOH$ . . . . Acetessigsäure
$CH_3-CO-CH_3$ . . . . Aceton

Das primäre Produkt der drei „Acetonkörper“ ist wahrscheinlich die Oxybuttersäure, die dann in Acetessigsäure übergeht; doch kann sich diese auch, entgegen früheren Anschauungen, umgekehrt in Oxybuttersäure zurückverwandeln (*Neubauer*[110], *Embden*, *Friedmann*, *Dakin*[111]). Aceton, aus der Acetessigsäure abgespalten, wird in den Lungen in größeren Mengen exhaliert, wie denn der charakteristische, in schweren Fällen geradezu betäubende Geruch den Arzt auf das Vorhandensein einer Acidosis aufmerksam machen muß, ohne daß er nötig hat, den Urin zu untersuchen. Dagegen wird Aceton in den Nieren nicht oder nur in kleinen Mengen ausgeschieden. Das Aceton im Urin ist zum allergrößten Teil erst in diesem, durch Zersetzung der wenig stabilen Acetessigsäure entstanden. Es ist, wie aus Fütterungsversuchen an Tieren hervorgeht, so schwer verbrennlich, daß man es nicht als ein normales Abbauprodukt, sondern als ein Abfallsprodukt im Stoffwechsel ansehen muß.

Die Muttersubstanzen der Acetonkörper sind die hohen Fettsäuren und einzelne Aminosäuren des Eiweißes. Aus Kohlenhydraten und aus Alkohol entstehen sie nicht. Stearinsäure, Palmitinsäure u. s. w. gehen unter sukzessiver Abspaltung von je zwei Kohlenstoffatomen über Caprin in Capron- und Buttersäure über, und aus dieser letzten unmittelbaren Vorstufe entstehen nun Oxybuttersäure und Acetessigsäure. Von den Aminosäuren des Eiweißes liefern gerade nur jene Acetonkörper, die nicht Zucker bilden, soweit bisher bekannt, das Leucin, Phenylalanin und Tyrosin. Aus 100 *g* Neutralfett können rechnerisch etwa 36 *g* Oxybuttersäure entstehen, aus 100 *g* Eiweiß wohl keinesfalls mehr, eher weniger.

Als Bildungsstätte dieser Substanzen ist bisher nur die Leber nachgewiesen (beim Hund [*Embden*[112]]). Daß sie beim Menschen als alleiniger Bildungsherd in Betracht kommt, erscheint angesichts der großen gelegentlich gefundenen Mengen vorderhand nicht sicher. Infolge ihrer leichten Löslichkeit und Diffusibilität dringen sie natürlich überall hin und sind in entsprechenden Fällen in allen Flüssigkeiten und Organen nachzuweisen.

Die Acetonkörper, die sich im normalen Stoffwechsel niemals anhäufen, treten im Diabetes aus den gleichen Gründen und unter den gleichen Verhältnissen auf wie auch sonst, d. h. beim Mangel oder bei ungenügender Verbrennung von Kohlenhydraten. Demnach fehlen sie beim leichten Diabetes im allgemeinen, wenn noch 40—100 *g* Kohlenhydrate verbrannt werden; sie treten vorübergehend auf bei Kohlenhydratenentziehung. In schweren Diabetes werden große Mengen, 30, 40 bis 60 *g* und selbst mehr im Urin gefunden, d. h. sehr viel mehr als (mit vereinzelten Ausnahmen*) je beim gesunden Menschen im Hunger oder bei Fleischkost. Der Gesunde verbrennt eben noch den Zucker, der im Körper aus Eiweiß entsteht, und hält so die Acidosis in gewissen Schranken; diese wird größer beim schwer Zuckerkranken, der auch den Eiweißzucker nicht mehr verbrennt. Somit ist die diabetische Acidosis im Prinzip nur ein Spezialfall, eine quantitative Steigerung der sonstigen Acidosis, und in erster Reihe abhängig von dem Maß der umgesetzten Kohlenhydrate. Aber doch nicht ausschließlich.

Die Acidosis hängt außer vom Kh-Umsatz in zweiter Reihe noch von anderen, zum großen Teile unbekannten Einflüssen ab, die den Einfluß der Kh-Karenz vermehren oder modifizieren können. Diese Einflüsse sind zum großen Teile noch unbekannt. Es scheint, daß der Glykogen g e h a l t der Leber, also nicht der Umsatz von Bedeutung ist, d. h. die Acidosis vermindert, daß dementsprechend Muskelarbeit sie g e l e g e n t l i c h steigert u. s. w. Diese sekundären Einflüsse sind im Haushalt der Nichtdiabetiker und im Diabetes wirksam. Bei gleichen Ernährungsverhältnissen ist die Ketonurie gesunder Menschen äußerst ungleich (s. die Anmerkung auf voriger Seite!). Verschiedene Infekte ergeben bei gleichem Gesamtzuckerumsatz ganz ungleiche Mengen von Acetonkörpern. Derartige scheinbare Abweichungen oder Durchbrechungen des Grundgesetzes der Ketonurie finden sich nun, wie *v. Noorden* hervorhob, in besonders auffäligem Maße beim Diabetes, ohne daß man deshalb die diabetische Acidosis als eine specifische anzusehen hat. Folgende Vorkommnisse sind dabei zu bemerken:

1. Zunächst wird auch der vorher acidosisfreie Diabetiker, wie jeder normale Mensch, ketonurisch, wenn er auf strenge Kost gesetzt wird, aber die Ketonurie bleibt in mäßigen Grenzen, nimmt unter Umständen schon während der strengen Kost wieder ab und verschwindet prompt, wenn der Kranke auf einer Toleranz von etwa 50 *g* Kohlenhydrate ankommt.

2. In einer anderer Gruppe bestand vielleicht bei freier Kost hohe Glykosurie. Diese verschwindet zwar bei strenger Kost etwas langsamer als in Gruppe 1, aber es wird keine größere Toleranz für Kohlenhydrate erreicht. Trotzdem nimmt die Ketonurie, die zunächst beträchtlich wurde, ab, so daß auch bei dauernder, fast stärkefreier Kost nur wenige Dezigramme Acetonkörper ausgeschieden werden, also weniger als bei 1—2wöchiger Kh-Karenz

---

* Bei *Brugsch*[113], *Landergren*[114] und *Forßner*[115]. Gesunde Menschen schieden bis 30 und 40 *g* Acetonkörper aus. In der überwiegenden Zahl der Gesunden ist das Maximum 10—15 *g*.

Gesunder. Hier scheint eine Anpassung an stärkefreie Nahrung stattzufinden, etwa ähnlich wie beim fleischfressenden Hund.

3. In anderen Fällen mit ähnlich geringer Toleranz, aber ohne Zuckerausscheidung bei strenger Kost, zeigt die Ketonurie keine Neigung zum Absinken, ja es kann sogar der Fall eintreten, daß die Toleranz für Zucker leidlich wird, daß 50—100 *g* Zucker verbrannt werden, und doch eine Ketonurie in Höhe von 5 *g* und mehr lange Zeit bestehen bleibt (*v. Noorden*). Das steht in auffallendem Gegensatz zu der Tatsache, daß die meisten gesunden Menschen bei ähnlichen Kohlenhydratmengen in der Kost keine Acidosis zeigen. Aber diese paradoxe Tatsache zwingt noch keineswegs zu der Annahme einer specifisch diabetischen Acidosis; sie findet ihr Analogon doch auch in ähnlichen Erfahrungen beim Nichtdiabetischen (*Landergren, Forßner*).

Diese Verschiedenheit der Acidosis ist für die Beurteilung der Schwere des Diabetes von nicht geringer Bedeutung. Ist auch die Toleranz für Kohlenhydrate das Entscheidende, und sind jene Fälle der Gruppe 3, die noch 50 bis 100 *g* Stärke verbrennen, mit ihrer ganzen Ernährung zunächst noch ziemlich günstig daran, so zeigt doch die trotzdem vorhandene Acidosis einen wesentlich bösartigeren Charakter der Krankheit an.

4. Am ungünstigsten sind jene Fälle von schwerer Glykosurie, die schon bei freier Kost mit hoher Zuckerausscheidung starke Farbenreaktion auf Aceton- und Acetessigsäure geben, und die dann bei strenger Kost nicht zuckerfrei werden. Bei ihnen steigt die Ketonurie bedrohlich auf 30, 40 und 50 *g* und bleibt mit gewissen Schwankungen auf solcher Höhe, wenn die Toleranz sich nicht doch noch bessert. Solche Kranke sind ausnahmslos dem Koma verfallen. Auch innerhalb dieser Gruppe kommen freilich bei gleicher Kost und gleicher Zuckerausscheidung doch auffallende Unterschiede in der Ausscheidung der Acetonkörper vor.

Überhaupt wird man, sowohl bei leichten als auch in schweren Fällen, sein Urteil über die Bedeutung und Schwere der Ketonurie nur nach längerer Beobachtung unter verschiedenen Bedingungen fällen dürfen. Man sieht manchmal in scheinbar bösen Fällen doch noch überraschende Besserungen. So namentlich bei diätetisch vernachlässigten Patienten jenseits der Lebensmitte; hier bessert sich manchmal durch lang fortgesetzte strenge Lebensweise mit Hebung der Toleranz, aber gelegentlich auch ohne sie, eine zunächst als sehr schwer imponierende Acidosis (ein schönes Beispiel bei *Löning*[116]).

Klinische Bedeutung der Ketonurie.

Eine beträchtliche Ketonurie bedeutet einen Verlust von Energie (40 *g* Oxybuttersäure = 170—180 Calorien), der bei der schon schwierigen Ernährung immerhin ins Gewicht fällt.

Schwerere klinische Schädigungen scheint die Acidosis nicht u n m i t t e l b a r nach sich zu ziehen. Vielleicht daß Mattigkeit, Benommenheit und Kopfschmerzen durch sie verursacht werden. Gegen die Säure schützt sich der

Körper durch Ammoniak, das im Blute und im Urin (bis 6 und 8 *g*) vermehrt ist. Titrimetrisch, wie auch am Kohlensäuregehalt gemessen, ist eine Alkalescenzabnahme außerhalb des Komas nicht vorhanden. Ein feinerer Maßstab dafür ist aber neuerdings entdeckt: die Abnahme der Kohlensäurespannung im venösen Blut der Diabetischen, sekundär hervorgerufen durch verstärkte Atmung (*Porges, Leimdorffer* und *Markovici*[117]), und diese ist durch Messung des Minutenvolums der Atemluft öfters nachweisbar. — Der Urin ist stark sauer; vielleicht ist auch ein Teil der Albuminurien (nicht alle) des schweren Diabetes durch die veränderte Blutzusammensetzung und die saure Urinbeschaffenheit verursacht. Die kurzen Komacylinder, die wohl sicher darauf zurückzuführen sind, sind manchmal schon längere Zeit vor dem Koma vorhanden. — Der Basenstoffwechsel kann alteriert sein. Kalk und Magnesia werden unter Auflösung der Phosphate der Knochenerde durch die Säuren aus dem Körper entfernt (*Gerhardt* und *Schlesinger*[118]); vielleicht geht auch etwas von dem verfügbaren Alkali des Körpers verloren.

Über die enorme Steigerung der Acidosis im Koma s. S. 56.

Zur direkten Bekämpfung der Acidosis stehen uns fast nur diätetische Mittel zur Verfügung, Stoffe, die die Verbrennung der Acetonkörper fördern oder ihre Bildung hemmen. Die stärksten dieser antiketogenen Stoffe sind die Kohlenhydrate, die ja beim gesunden Menschen die Acidosis gänzlich verhüten. Im Diabetes nützen sie nur, insoweit sie verbrannt werden, und so fällt die Bekämpfung der Acidosis zum großen Teil zusammen mit der Aufgabe der Toleranzerhöhung. So haben die Kohlenhydratkuren oft zum mindesten eine vorübergehende, manchmal auch eine längere Abnahme der Ketonurie im Gefolge.

Antiketonurisch wirkt ferner beim Nichtdiabetiker das Eiweiß infolge seines Gehalts an Glykokoll, Alanin, Asparagin und Glutaminsäure, ferner u. a. Milchsäure und Glycerin; alle wahrscheinlich dadurch, daß sie im Körper in Zucker übergehen. Darum nützen diese Substanzen zwar außerhalb, aber nicht im schweren Diabetes, wo der Zucker eben nicht verbrannt wird; viel Eiweiß kann hier sogar ungünstig wirken, weil ja aus ihm Oxybuttersäure entsteht. Alkohol hingegen vermindert die Ketonurie auch im schweren Diabetes deutlich (*Neubauer*[119], *Benedikt*[120]). Von den zahlreichen anderen antiketonurischen Substanzen, die sich im Experiment und auch beim Menschen wirksam erwiesen haben, wie Gluconsäure, Glutarsäure, Propionsäure u. s. w., kann die Praxis keinen Gebrauch machen.

Fettzufuhr bewirkt in manchen Fällen eine mäßige Vermehrung der Acidosis. Das gilt namentlich von der Butter infolge ihres mäßigen Gehaltes an Buttersäure u. s. w. Aber es scheint mir, daß diese Zunahme nur indirekt und nur dort zu stande kommt, wo Fett verdauungsstörend wirkt, wie denn auch Dyspepsien überhaupt nach dieser Richtung hin besonders ungünstig wirken. Den Genuß der Fette aus Furcht vor der Acidosis stärker einzuschränken geht nicht an; sind sie ja doch das Material, aus dem der Diabetiker seinen Bedarf im wesentlichen decken muß.

Nicht zur direkten Bekämpfung, sondern zur Verhütung ihrer schädlichen Folgen dient die Zufuhr von Natriumcarbonat. Es befördert und steigert die Ausfuhr der Säuren, in einem Falle meiner Beobachtung von 27 auf 60 *g* bei einer Steigerung des Natriumbicarbonats von 9 auf 50 *g*. Diese Zunahme der Säureausfuhr durch Natron bedeutet im Gegensatz zu einer sonstigen spontanen Steigerung ein günstiges Ereignis: fertige Säure im Körper wird neutralisiert ausgeführt und so ihre Verweildauer und Anhäufung im Körper herabgesetzt, dem Körper wird ein gewisser Vorrat an Alkali zur Verfügung gestellt und damit die Gefahr des Komas hinausgeschoben.

Theorie der Acidosis. (Gestörte Oxydation oder vermehrte Bildung der Acetonkörper.) Der schwere Diabetiker verbrennt eingegebene Oxybutter- und Acetessigsäure nicht so vollständig wie der Gesunde; ihre Oxydation* ist also sicher gestört.

Doch fragt es sich, ob die schwere Acidosis nicht im wesentlichen auf vermehrter Bildung dieser Stoffe beruht, oder ob sie beim Gesunden ebenso reichlich gebildet werden wie im Diabetes. Wenn die Oxybuttersäure ein obligates intermediäres Stoffwechselprodukt ist, so bedeutet das, daß jedes Molekül der hohen Fettsäuren und der obengenannten Aminosäuren die Stufe der Oxybuttersäure durchläuft. Es würden dann bei ausschließlicher Fetteiweißkost aus

ca. 120 *g* Eiweiß . . . rund 36—40
„ 210 „ Fett . . . . . „ 72
110 *g* Oxybuttersäure pro Tag

beim Gesunden ebenso wie auch beim Diabetischen entstehen. Beim ersteren würden sie verbrennen, beim zweiten infolge der gestörten Oxydation nicht oder nur teilweise. Mir scheint diese Möglichkeit, daß die Acidosis des Diabetischen nur auf gestörter Oxydation, nicht auf vermehrter Bildung beruht, mit unseren heutigen Kenntnissen von der Acidosis durchaus vereinbar. *Embdens*[121] Nachweis, daß die Leber des pankreaslosen Hundes Acetessigsäure ebenso stark zerstöre wie die eines gesunden Tieres, ist kein sicherer Gegenbeweis. Der Hund verhält sich in bezug auf die Acidosis anders als der Mensch, und zudem hat *Embden* seinerzeit die Umwandlung der Acetessigsäure in Oxybuttersäure noch nicht gekannt und nicht berücksichtigt.

Maß der Acidosis. Der Praktiker verfügt nur für die Schätzung der Acetessigsäure und das Aceton über einen gewissen Maßstab in den Farbenreaktionen dieser Stoffe; bei starkem Gehalt im Urin aber sind mäßige Differenzen von einem zum anderen Tag nicht zu erkennen. Für die Oxybuttersäure vollends, dessen genaue Bestimmung selbst im Laboratorium schwierig ist, gibt es keine Schätzungsmethoden. Die Bestimmung des Harnammoniaks, das an sich ein leidlich guter Maßstab wäre, versagt als Maß, sobald Natron zugeführt wird. Als praktischen Maßstab kann man die Menge des Natrium-

* Dabei bleibe es unerörtert, ob die Störung des Abbaus auf einer Hemmung des oxydativen Vorganges oder der Spaltung beruht.

bicarbonats benutzen, bei der der Harn alkalisch oder amphoter wird. Geschieht dies bei 20 *g* (5—10 sind auch beim Gesunden nötig), so handelt es sich um mäßige Acidosis (unter 15 *g* Säure); sind 30—40 *g* notwendig, so sind 20 oder 30 *g* Säure vorhanden; ein Erfordernis von 40 *g* Natron und mehr zeigt eine Ketonurie von gefährlicher Höhe über 30 und 40 *g* an. — Sind die Farbreaktionen auf Aceton und Acetessigsäure schwach, so ist auch Oxybuttersäure nur in geringen Mengen vorhanden und umgekehrt, wenn sie stark sind. Die Oxybuttersäure übertrifft dann allemal die Acetessigsäure um das Mehrfache. Aber ein bestimmtes Mengenverhältnis zwischen den beiden in der Höhe, wie es einzelne Autoren neuerdings zur quantitativen Schätzung benutzen (auf 1 *g* Acetessigsäure sollen etwa 3 *g* Oxybuttersäure zu rechnen sein) existiert nicht; diese Relation kann von 1·6—7·0 schwanken.

Wasserumsatz.

Auch die Abweichungen im Wasserumsatz sind zum großen Teil von Störungen des Zuckerhaushaltes abhängig. So zunächst die starke Wasserdurchspülung: zur Ausführung von viel Zucker sind größere Wassermengen notwendig, vielfach in dem Sinne, daß hohe Zuckerkonzentration verbunden ist mit hoher Urinmenge. Für solche typische Fälle gibt *Naunyn* etwa folgendes Verhältnis an:

2 *l*	1028—1030 spec. Gew.	2— 3%	Zucker
3 „	1028—1032 „	3— 5%	„
5 „	1030—1035 „	5— 7%	„
6—10 *l*	1030—1042 „	6—10%	„

Über 10% Zucker wird beim Menschen nur selten gefunden, dagegen gelegentlich beim Pankreas- und Phlorrhizindiabetes des Hundes (bis 19%). Die obige Regel eines gewissen Zusammenhanges zwischen Zuckergehalt und Urinmenge hat zahlreiche Ausnahmen; einerseits die Fälle, wo normale Urinmengen, $1^1/_2$—2 *l*, 3, 5 und mehr Prozent Zucker enthalten (Diabetes decipiens), und anderseits Fälle von anscheinendem Diabetes insipidus, in denen der Harn bei einer Menge von 4 und 6 *l* und einem specifischen Gewicht von 1005 und weniger nur einige Zehntelprozente Zucker enthält.

Eine unmäßige Wasserdurchspülung des Körpers ist nicht ganz ohne Bedeutung für den Wärmehaushalt. Eine Vermehrung der Urin- und Getränkmenge von 2 auf 10 *l* bedeutet eine Erwärmung von 8 *l* Trinkwasser um etwa 25°, entsprechend $8 \times 25 = 200$ Calorien, die dem Körper mit dem erwärmten Urin ungenützt verloren gehen.

Zumeist findet trotz ausgesprochenen Durstgefühles keine Wasserabgabe vom Körper und keine Austrocknung der Gewebe statt. Nur in vereinzelten Fällen von exzessiver Zuckerausscheidung und ganz ungeregelter Kost, wie man sie heute bei uns nur noch selten zu sehen bekommt, kommt die Wasseraufnahme der Ausscheidung nicht nach. Die Organe und die (leichter zu beurteilende) Haut trocknen ein. In diesen Fällen sinkt die gesamte Wasserverdampfung auf ein Minimum, auf 200—300 cm^3 statt 500—800, d. h. die Hautverdunstung ist

minimal (*C. Külz*[122]). Die alte Annahme freilich, daß die Hautcapillaren Wasserdampf aus der umgebenden Luft aufnehmen, ist längst widerlegt. Die Lunge freilich gibt auch in diesen extremen Fällen Wasser an die Atmungsluft ab. – In solchen Fällen genügen meistens wenige Tage einer einigermaßen vernünftigen Diät zur Ergänzung der Wasserverluste. Die Haut gewinnt ihre normale Succulenz; ein großer Teil des Gewichtsgewinnes in solchen Fällen – ich schätze ihn bis zu 3 *kg* – mag auf den Wiederansatz verlorenen Wassers zurückzuführen sein, und dann wird auch die Wasserverdunstung wieder normal (*C. Külz,* neuere Versuche bei *Benedikt* und *Joslin*[123]).

In manchen besonders schweren Fällen fehlt stärkere Schweißbildung, ohne daß doch die Transpiration in der Ruhe und bei normaler Temperatur wesentlich von der Norm abweicht.

Mit der Regulierung der Diät bessert sich auch die Transpiration und die Schweißbildung. Auch für deren Störung muß ebenso wie für die Mehrzahl aller anderen immer wieder betont werden, und daß sie nicht in jedem Falle und auch nicht zu allen Zeiten vorhanden zu sein braucht.

Das Gegenteil zu der Eintrocknung der Gewebe sind die Ödeme, die bei einzelnen Kranken, vorzugsweise der schweren Form, hier und da spontan, öfter und schneller bei gehäuften Gaben von Alkali oder bei Hafer- und ähnlichen Kuren auftreten. Die Gewichtszunahme kann dabei bis zu 10 *kg* in einer Woche betragen. Ihr Eintritt im einzelnen Falle kann keineswegs vorhergesehen werden. Die Pathogenese dieser Wasseransammlung ist durchaus ungeklärt; doch habe ich den Eindruck, daß Nierenveränderungen im Spiele sind selbst da, wo die gelegentliche Untersuchung Eiweiß im Urin vermissen läßt. Man darf sich nicht allzusehr mit dem einmaligen negativen Ausfall der Kochprobe begnügen, angesichts der starken Verdünnung des Urins, seiner Alkalescenz bei Natrongebrauch u. s. w. Anderseits treten die Ödeme keineswegs in jedem Falle auf, wo Eiweiß gefunden wurde. Selbstverständlich wird bei Natriumbicarbonatgaben nicht etwa dieses Salz vorzugsweise im Körper zurückbehalten, sondern ebenso wie auch bei allen anderen Ergüssen Kochsalz (*Widal* und *Lemierre*[124]), das ja den Hauptbestandteil der Asche in den Ödemen ausmacht; und dieses Kochsalz stammt aus der Nahrung (Hafersuppen verlangen viel Kochsalz) oder aus überschüssigen Körpervorräten (voraufgegangene „trockene“ oder interstitielle Kochsalzretention). Ich sah nach erfolgter Entchlorung durch kochsalzarme Kost bei geringer Salzung des Haferbreies Ödeme ausbleiben, die bei einer ersten Haferkur stark aufgetreten waren. Jedenfalls erweist sich hier das Natriumbicarbonat entschieden als die nächste Veranlassung der Ödeme, ähnlich wie im Experiment *L. F. Meyers* beim hydropischen Säugling.

Infolge der stärkeren Labilität des Wasserhaushalts, gelegentlicher Austrocknung oder stärkerer Succulenz sind die täglichen Gewichtsschwankungen vieler Diabetiker größer als in der Norm. Veränderungen von 1–2 *kg* können von einem bis zum andern Tage auftreten. Gewichtszu- und -abnahme sind mit größerer Zurückhaltung zu beurteilen als anderwärts.

Aschenhaushalt.

Große Kochsalzausscheidungen, 30 und 40 *g* am Tage, werden bei polyphagen Diabetikern gefunden und haben keine Bedeutung. Mit der doppelten Menge der Speisen wird auch doppelt so viel Kochsalz genossen. Etwaige wirkliche Störungen der Kochsalzausscheidung, übrigens noch wenig studiert, sind auf Nephritis zu beziehen. Ich halte es für wahrscheinlich, daß in manchen Fällen eine zunächst trockene Aufspeicherung von Na Cl in den Geweben statthat, das dann unter dem Einfluß von Natriumbicarbonat und Haferkuren in die Ödeme einwandert. Auch die großen Schwefel- und Phosphorsäureausscheidungen in manchen Fällen sind nur ein Ausdruck des hohen Fleischkonsums und Eiweißumsatzes. Dagegen ist ein wirklicher Verlust von anderen Aschenbestandteilen (Kalk und Magnesia) von *Gerhardt* und *Schlesinger* in einem Falle von schwerem Diabetes konstatiert und mit Recht auf die Acidosis, die Durchflutung des Körpers mit Oxybuttersäure, zurückgeführt. Dieser Verlust trifft die Knochen, die Kalkphosphat verlieren und bei längerer Dauer atrophieren können (*Frerichs*[126]). Natronzufuhr (*Gerhardt* und *Schlesinger*), besser noch Kalkgaben (*v. Noorden, Dengler*[126]), können diesen Verlust einschränken.

Es ist wahrscheinlich, daß bei Nichtgebrauch von Natriumbicarbonatzufuhr der Organismus auch an Natron (alkalischen Valenzen) verarmt; doch ist diese Vermutung außer durch einen gelegentlichen Befund von *Denstedt* und *Rumpff* (verminderter Natrongehalt im Blut) noch nicht analytisch gestützt. Über die Alkalescenz des Blutes s. o. S. 29 u. 56.

IV. Ätiologisches; Statistisches.

In der Ätiologie des Diabetes müssen wir uns begnügen, von jenen Einflüssen zu sprechen, die das Auftreten der Krankheit befördern oder zu provozieren scheinen. Die Abwesenheit jeglicher Glykosurie vor einem Ereignis, das zum Diabetes geführt haben soll, ist nur in seltenen Fällen mit Sicherheit festgestellt, nämlich wenn der Urin vorher, aus besonderen Gründen, regelmäßig untersucht wurde. Infekte, Traumen u. s. w., die in der Ätiologie des Diabetes eine gewisse Rolle spielen, führen ja auch zur Verschlimmerung eines bestehenden (manchmal noch unerkannten) Diabetes. Auch der zeitliche Abstand zwischen dem Nachweis des Zuckers im Harn und der damit ätiologisch verknüpften Affektion bereiten der Beurteilung Schwierigkeiten. Wenn *Naunyn* den Scharlach als Veranlassung des Diabetes in *Zinns* Fall ablehnt, weil zehn Wochen dazwischen lagen, so trifft dieser berechtigte Einwand auch zahlreiche andere „Ursachen“ des Diabetes, namentlich seine Verknüpfung mit irgendwelchen chronischen Krankheiten.

Infektionskrankheiten.

Diabetes ist beobachtet worden im Anschluß an Cholera, Typhus, Influenza, Anginen, Keuchhusten, Scharlach u. s. w. (*Frerichs*[128], *v. Noorden*[129],

Stäubli[130], *Zinn*[131], *Holsti*[132], *v. Stark*[133a] u. a.). Hie und da handelt es sich aber nicht sowohl um Ausbruch als um Zunahme einer dem Befallenen nicht bekannten Glykosurie. *v. Noorden* ersah aus den Akten einer Versicherungsgesellschaft, daß diese schon vorher bestanden hatte, wo der Kranke sie mit Bestimmtheit auf eine Angina zurückführte. Die Glykosurie nach Infekten kann in einzelnen Fällen trotz anfänglich bedenklicher Höhe nach mäßiger Diätbeschränkung ganz schwinden.

Für den Zusammenhang zwischen Infekt und Diabetes spricht die Tatsache, daß alimentäre Glykosurie bei Infektionskrankheiten, wie Pneumonie u. s. w., relativ leicht eintritt (*Poll*[133b] u. s. w.), dann der Umstand, daß die Toleranz des Diabetikers durch hinzugetretene Infekte oft schwer geschädigt wird.

Zwar soll nach älteren Angaben die Zuckerausscheidung im Typhus abdominalis und recurrens abnehmen. Doch wurde früher die Diätveränderung nicht genügend beachtet. Leidet mit der Nahrungsaufnahme im ganzen auch die der Amylaceen, so müßte an sich die Zuckerausscheidung sinken. Anderseits wird die bisherige Beschränkung der Kohlenhydrate im Fieber oft aufgegeben und damit Veranlassung zu größerer Glykosurie geschaffen. Die neueren Untersuchungen, die diese Einflüsse berücksichtigen, sprechen in ihrer Mehrzahl für eine Verschlechterung der Toleranz durch eine Infektionskrankheit *Naunyn*[134], *v. Noorden, Mohr*[135], *Stäubli*[130], *Brasch*[136], *F. Hirschfeld*[137] u. a.). Nicht nur vorübergehend, während des Fiebers, ist die Toleranz geschädigt, sondern oft genug auch noch längere Zeit danach. Die vorher einigermaßen stabil gebliebene Krankheit nimmt für längere Zeit einen ernsteren Charakter an oder wird gar auf die Dauer progredient. Ich selbst sah das zweimal, einmal nach einer gewöhnlichen Pneumonie, einmal nach einem akuten tuberkulösen Schub*. In einem Falle *Naunyns* führten Varicellen bei einem Kinde schwere Acidosis und Tod im Koma in 10 Tagen herbei.

---

* K. H., 56 J., Maurer, Diabetes seit 4 Jahren, trotz Lungenkatarrhs sehr stabil. Am 9. Mai 1910 akute pneumonische Infiltration der r. Lunge mit T.-B. im Auswurf. Sofortiges Steigen der Glykosurie, die 6 Wochen hoch bleibt:

	März			April			
Datum . . .	22.	28.	31.	5.	9.	15.	27.
Kh.-Zufuhr .	60	60	60	60	36	60	60
Zucker . . .	18	12	25	16	5	35	23

	Mai										
Datum . . .	2.	10.	12.	13.	14.	16.	18.	19.	21.	23.	28.
Kh.-Zufuhr .	60	50	50	50	40	30	40	90	40	85	85
Zucker . . .	15	**88**	**70**	**83**	**50**	**40**	**46**	**68**	**42**	52	52
T.	–	38·1	38·6	38·5	38	38	37·3	37·4	37·3	37·3	37·4

	Juni					November		Dezember
Datum . . .	2.	7.	12.	17.	24.	5.	21.	9.
Kh.-Zufuhr .	62	62	62	62	62	76	60	60
Zucker . . .	29	12	19	27	35	32	40	30

W. Brasch scheint recht darin zu haben, daß ein Infekt in schweren Fällen meistens ungünstig wirkt, in leichten dagegen kann die Zuckerausscheidung im Fieber sinken, wofür der gleiche Autor eine Reihe guter Beispiele bringt.

Im chronischen Infekt, d. h. bei Lungentuberkulose, nimmt die Glykosurie oft ab, manchmal bis zum Verschwinden. Der zunehmende Appetitverlust bei der Kachexie erklärt dies zur Genüge. Nach *Naunyn* scheint jedoch in manchen Fällen, unabhängig von diesen Einflüssen, eine wirkliche Steigerung der Toleranz einzutreten. Da handelt es sich vermutlich um leichtere Fälle. In schweren mit und ohne Acidosis beobachtet man dies nicht.

Ein Zusammenhang des Diabetes mit Lues wird von allen Forschern abgelehnt. In der Anamnese der Diabetischen ist Lues nicht häufiger als sonst. Nur in seltenen Fällen führt Syphilis des Gehirns oder des Pankreas zu Diabetes, der dann der kausalen Behandlung weichen kann. Ob Diabetes bei Kindern öfter auf angeborener Lues beruht, woran *v. Noorden* denkt, kann erst die systematische Anwendung der *Wassermann*schen Reaktion entscheiden.

Für die unmittelbare Zunahme der Zuckerausscheidung im Infekt kann man an eine primäre Wirkung auf die Leber denken. Das Tierexperiment (*May*[138], *Rolly*[139] u. s. w.) ergibt dabei eine starke Abnahme des Glykogens in Leber und Muskeln. Mit dieser Glykogenausschüttung oder ungenügenden Fixierung stimmt auch die Hyperglykämie bei Infektionskrankheiten überein (*Hollinger*[140]), und das leichte Eintreten der alimentären Glykosurie (*Poll*, *Campagnolle*[141]). Immerhin ist der Mechanismus noch in manchen Punkten unklar. Hinsichtlich der den Infekt überdauernden Toleranzabnahme ist es vielleicht gerechtfertigt, mit *F. Hirschfeld* eine Schädigung des Pankreas anzunehmen. Dieser Autor weist darauf hin, daß es manchmal einige Wochen vom Beginn der Infektion bis zum Auftreten des Zuckers dauert. Er nimmt als Grundlage der Störung eine akute Pankreatitis durch Bakterien an, manchmal in Verbindung mit einer entsprechenden Leberveränderung. Ich möchte auf die Analogie zum Myxödem hinweisen, das auffallend oft im Anschluß an eine Infektionskrankheit auftritt (Atrophie der Schilddrüse).

Intoxikationen.

Der Alkohol spielt trotz seiner Förderung der Arteriosklerose keine Rolle in der Therapie des Diabetes. Wo seiner Erwähnung getan wird, wie bei *Strümpell*[142] und *Williamson*[143], ist es reichlicher Biergenuß, also nicht der Alkohol an sich, sondern das Übermaß von Kohlenhydraten, das durch Überernährung unter Erzeugung von Fettleibigkeit die Disposition schafft (Restaurateure, Bierwirte).

Äußere Temperaturverhältnisse, d. h. plötzliche Abkühlung nach Überhitzung, ist in einzelnen Fällen als Ursache oder Ausgangspunkt eines akut einsetzenden Diabetes beobachtet worden (s. S. 44).

Psychische Einflüsse. Traumen. Gehirnkrankheiten. Übermäßige und ungleichmäßige Inanspruchnahme des Nervensystems, Erregungen und Er-

schütterungen der Psyche spielen eine große Rolle in der Ätiologie. Die Kopfarbeiter, die gebildeten Stände werden stärker befallen, unter ihnen zumal die Angehörigen der aufreibendsten und erregendsten Berufe, Kaufleute, Angehörige der Börse u. s. w., unter den körperlich Arbeitenden am meisten die Lokomotivführer. Ähnlich wie beim akuten Infekt wird man den psychischen Chok als Veranlassung des Diabetes gelten lassen dürfen, auch wenn sich, wie dort, die frühere Abwesenheit jeglicher Glykosurie nicht immer nachweisen läßt. Ein leichter, vielleicht latenter Diabetes wird durch heftige Erregung außerordentlich verschlimmert. Es liegt nahe, die akute Toleranzschädigung durch einen Einfluß des Gehirns auf die Leber zu erklären. Ob bei dem chronisch gewordenen Diabetes aber nur diese Beteiligung vorliegt, das Pankreas ganz außer Betracht bleibt, ist heute noch nicht zu übersehen.

Am ersten wird man eine solche Beteiligung ausschließen und nur an Gehirn (und Leber) denken können bei gewissen Formen des Diabetes, nach Traumen des Kopfes, u. zw. in den Fällen mit akutem Beginn in den ersten Tagen nach dem Unfall und vollständiger Heilung nach kurzer Zeit. Welchen Zwischenraum zwischen Trauma und der Entdeckung der Glykosurie man noch für eine ätiologische Verknüpfung wird in Anspruch nehmen können, ist schwer zu sagen. Die strenge wissenschaftliche Beweisführung wird nur viel kürzere Spannen gelten lassen, als die Begutachtung im Sinne der Unfallverletzung. *Naunyn* und *v. Noorden* lehnen einen Zusammenhang noch bei einem Abstand von 1 Jahr nicht ab.

Schwieriger liegt die Frage eines Zusammenhanges, wenn das Trauma nicht den Kopf selber betraf. Eine schwere Erschütterung des ganzen Körpers kann noch als Kopftrauma aufgefaßt werden. Ein schwerer Schlag auf die Lebergegend oder das geschützt liegende Pankreas wird man gutachtlich mit einem danach aufgetretenen Diabetes in Verbindung bringen können.

Traumen anderer Körperteile hingegen werden wohl als solche ätiologisch außer Betracht bleiben; in solchen Fällen besteht höchstens eine Beziehung zu dem psychischen Chok (*Kausch*[144]). Ephemere oder alimentäre Glykosurie sah *Kausch* allerdings auch bei Extremitätenverletzungen öfters*.

Bei **Gehirnkrankheiten** nach Blutungen, Encephalomalacie, Gehirntumoren, multipler Sklerose u. s. w. tritt vorübergehende Glykosurie oft, dauernder Diabetes selten auf. Direkte Beziehungen zum „Diabetescentrum" am Boden des vierten Ventrikels sind offenbar nicht nötig, und ob man immer eine Beteiligung

* *Kausch*, der dem traumatischen Diabetes eine eigene Arbeit gewidmet hat, unterscheidet:

1. Echten Diabetes mit schnellem Ausbruch (Tage, Wochen, Monate [aber selbst Jahre?!]) nach dem Trauma, besonders nach Kopfverletzungen.

2. Heilenden Diabetes (transitorische Glykosurie) meist mit alsbaldigem Ausbruch. Die Fälle heilten in weniger als 1—2 Monaten. Hier überwiegen die Kopfverletzungen besonders stark.

3. Ephemere und

4. alimentäre Glykosurie.

Sein besonders weitgehender Skeptizismus gegenüber dem Trauma als Ursache des Diabetes wird von *Naunyn* und *Noorden* nicht geteilt.

dieser Stellen durch Fernwirkung anzunehmen hat, ist nach *Naunyn* zweifelhaft. Der vordere Abschnitt der Hypophysis, dessen Erkrankung bei Akromegalie so oft Diabetes macht, ist kein eigentlicher Gehirnteil. Unter den Rückenmarkskrankheiten wird am häufigsten noch die Tabes dorsalis mit Diabetes vergeschwistert vorgefunden (Verknüpfung durch die Syphilis?).

Bei dem recht seltenen Bronzediabetes sind Leberkrankheit und Diabetes anscheinend stets miteinander verknüpft; das Wesen dieser sehr seltenen Krankheit ist noch durchaus dunkel, und charakteristische Pankreasveränderungen finden sich so oft, daß vorderhand auch hier dies Organ und nicht die Leber als diabeteserzeugend angenommen werden kann.

Ernährung. Üppige Ernährung, besonders mit reichlichem Biergenuß verbunden, ist als begünstigende Ursache des Diabetes mindestens wahrscheinlich, weil ihr Einfluß ja bei ausgesprochenem Diabetes ganz offenkundig ist. In milden Fällen von Fettsucht mit Diabetes genügt eine allgemeine Diätbeschränkung auch ohne einseitige Berücksichtigung der Kohlenhydrate oft zur Beseitigung der Glykosurie. Dagegen kann die einseitige Bevorzugung der Kohlenhydrate nicht als Ursache des Diabetes angesprochen werden. Den vorzugsweise vegetarischen Ländern des Südens, in denen Diabetes häufig ist (Italien, Indien), stehen unter anderem China und Japan gegenüber, wo bei ähnlichen Ernährungsverhältnissen der Diabetes selten sein soll. Von *Cantani*[145] wurde der übermäßige Genuß von Zucker und Süßigkeiten bei den Italienern und den Negern der Zuckerplantagen als Ursache des Diabetes angesehen. Hingegen ist bei den Arbeiterkolonien der Zuckerraffinnerien Petersburgs der Diabetes selten (*v. Noorden*[146]). (Unterschiedliche Wirkung bei heißem und kaltem Klima?)

Diabetes bei Gicht und Fettsucht. Die relativ häufige Verschwisterung des Diabetes mit Gicht oder Fettsucht bei dem gleichen Patienten, das Vorkommen der drei Krankheiten bei verschiedenen Gliedern derselben Familie läßt eine Verknüpfung zwischen ihnen annehmen. Die näheren Beziehungen sind unbekannt. Die Erkenntnis ist durch den Satz, daß es sich dabei „eben" um die Störung im Abbau der drei verschiedenen Hauptnährstoffe handle, nicht gefördert. Zum Teil ist das Gemeinsame in zu reichlicher Ernährung zu suchen, vielleicht stellt die Arteriosklerose das Band dar.

Für gewöhnlich geht die Gicht dem Diabetes voran, die akuten Anfälle treten nach dem Erscheinen des Zuckers zurück. *Naunyn* sah sogar ausgedehnte Tophi im Laufe eines Jahres bei antidiabetischer Kost schwinden. Meist handelt es sich um ältere Leute über 40 Jahre, und die Zuckerausscheidung bleibt leicht. Die Häufigkeit der Koinzidenz wird verschieden angegeben, in England und Frankreich mit etwa 10% aller Diabetiker viel häufiger als bei uns. Zieht man aber die Fälle von Harnsäuresteinen ab, so fällt die Zahl gewißlich. Als bemerkenswert verzeichne ich bei der Seltenheit akuter Gichtfälle mit Tophi bei den Frauen Deutschlands, daß von den insgesamt 3 Frauen, die ich mit so charakterisierter Gicht im Krankenhause gesehen, 2 diabetisch waren.

Die Kombination von Diabetes mit Fettsucht ist etwas häufiger als die mit Gicht, sofern wir auch mäßige Grade von Adipositas hierher zählen. Der

Diabète gras ist und bleibt meistens leicht, aber nicht immer. Den schlummernden oder latenten Diabetes kann man gerade bei Fettleibigen durch eine Probe auf die alimentäre Glykosurie manchmal frühzeitig erkennen (*Noorden*), und durch vorsichtige Entfettungskuren u. s. w. am Fortschreiten hindern.

Arteriosklerose ist bei Diabetikern in der zweiten Lebenshälfte häufiger als sonst. *Naunyn* hält sie für die Ursache, *Noorden* mit anderen Autoren mehr für die Folge der Stoffwechselstörung. Das Bindeglied zwischen Arteriosklerose und Diabetes kann in ersterem Sinne in einer Erkrankung des Pankreas gesucht werden. Die Arteria lienalis, die das Pankreas hauptsächlich versorgt, wird oft besonders stark sklerosiert gefunden.

Diabetes bei Ehegatten. Der conjugale Diabetes erscheint in der Statistik verschiedener Autoren (*Schmitz*[142], *Külz* und *Oppler*[148], *Naunyn*[149], *von Noorden*[150]) ziemlich übereinstimmend mit ca. 1%, d. h. auf 100 Kranke trifft ein diabetisches Ehepaar. Wesentlich höher wird das Verhältnis, wenn man mit *Senator*[151] nur die verheirateten Patienten berücksichtigt. *Senator* fand in 3·7% der Fälle den zweiten Ehegatten nach dem ersten erkrankt. Diese Zahl erscheint, wenn auch im ersten Augenblick etwas überraschend, doch nicht so abnorm hoch, im Vergleich zur Häufigkeit der Krankheit in der zweiten Lebenshälfte (s. S. 40) in den besonders disponierten Klassen der wohlhabenden und speziell der jüdischen Bevölkerung, die im wesentlichen das Material zu der Statistik liefern. Sonach darf man von einer Übertragung oder Infektion kaum sprechen, sondern muß wohl Ursachen anschuldigen, die beide Ehegatten gemeinsam treffen (üppige Lebensweise, Arteriosklerose, beide vorhanden bei dem einzigen diabetischen Ehepaar, das ich unter den arbeitenden Klassen fand). Meist handelt es sich um ältere Leute und um leichte Formen der Krankheit. Auch die seltenen Fälle, wo Diabetes bei nicht verwandten und nicht verheirateten Personen des gleichen Hauses oder Haushaltes auftrat (*Naunyn*), geben vorläufig noch keinen Anhalt für die Annahme toxischer oder infektiöser Einflüsse.

Erblichkeit.

Erbliche Belastung mit Diabetes findet sich nach *Naunyn* und *Noorden* in fast 20% aller Fälle, wenn nur Diabetes in der Ascendenz und bei Geschwistern gerechnet wird. Unter Einbeziehung der Geschwister der Eltern u. s. w. wird der Prozentsatz höher. Gicht, Fettsucht und neuropathische Erkrankungen spielen eine weitere Rolle in den Stammbäumen.

Der erbliche Diabetes zeigt nicht selten Neigung zum Anteponieren, die Kinder erkranken in früherem Alter als die Eltern (ein besonders lehrreiches Beispiel bei *v. Noorden,* wo in der vierten Generation drei Geschwister mit 20 bis 23 Jahren erkrankten; von den 8 eruierten Ascendenten in drei Generationen (14 wäre die vollständige Zahl) waren 6 diabetisch gewesen, aber erst in späteren Jahren. Dabei nimmt im allgemeinen die Schwere der Krankheit bei den Descendenten zu, wenngleich viele Fälle, die erst nach 40 Jahren einsetzen, noch im ganzen milde verlaufen. Unter 20 Jahren aber sind die erblichen Fälle meist b ö s a r t i g.

Schon von früheren Autoren, dann wieder von *Naunyn* ist der Diabetes als eine Krankheit der Länder mit alter Kultur und relativem Wohlleben bezeichnet worden: Elsaß, Thüringen im Gegensatz zu Ostpreußen u. s. w. Aber schon in den letzten 30 Jahren beginnen sich die Unterschiede, wenigstens in Deutschland, auszugleichen.

Gegenüber der bunten Mannigfaltigkeit, der fast „universellen Ätiologie", gegenüber den zahllosen Gelegenheitsursachen hat *Naunyn* die diabetische Anlage in den Vordergrund gestellt, als eine angeborene oder hereditäre Schwäche in der Verwertung der Kohlenhydrate. So wertvoll diese Betrachtung im allgemein-pathologischen Sinne ist, so löst sie doch das Rätsel nicht, sondern fordert zu neuen Fragestellungen auf.

Statistisches. Sämtliche Statistiken melden ein kolossales Anschwellen der Todesfälle an Diabetes in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts, und diese Zunahme setzt sich seitdem noch fort. Die relativen Todesfälle im Anfang der Periode = 100 gesetzt, betragen die Zahlen an deren Schluß für

England	1850—1895	310
Amerika	1850—1880	266
Paris	ca. 1870—1900	520
Italien	1888—1901	176
Berlin	1873—1903	940!
Preußen	1870—1890	ca. 450

Auf 1000 Todesfälle kamen solche an Diabetes in

Preußen	1897	1·8
„	1901	2·1
„	1897	**11·2** bei den Juden
Berlin	1903—1906	**11·0**
England	1895	(3—4)*
Amerika	1880	1·9
Paris	1890	(5—6)*
Kalkutta	1890	4·5
„	1890	7·0 bei den Hindus.

Dieses unerhörte Anschwellen der Zahlen ist sicher großenteils die Folge der besseren ärztlichen Versorgung, der größeren Bekanntschaft der Ärzte und der Laien mit der Krankheit. Die absolute Zunahme läßt sich natürlich kaum beweisen, erscheint mir aber doch sicher. Von den zahllosen Fällen, die heute im Zustand des schweren Diabetes sterben, hätten doch nicht so viele der Aufmerksamkeit in früheren Zeiten entgehen können. Dabei geben die heutigen Mortalitätsstatistiken die richtigen Verhältnisse noch lange nicht wieder. Ein sehr großer Teil der gestorbenen Zuckerkranken rangiert — und aus allgemeinstatistischen Gründen sicher mit Recht — nicht unter Diabetes, sondern unter

* Für Paris und England liegen nur die Zahlen der Diabetestodesfälle für 1,000.000 Lebende berechnet vor; ich habe sie nach ungefährer Schätzung auf das 1000 der Todesfälle umgerechnet.

den sekundären zum Tode führenden Komplikationen, wie Phthise, Pneumonie, Apoplexie, Brand, Nephritis u. s. w. So fand *H. Neumann*[153] durch sorgfältige Erhebungen für Potsdam im Jahre 1901 statt fünf offizieller Todesfälle an Diabetes deren 16 (1·3% aller Todesfälle), und in diesem Jahre als an Diabetes behandelt 180 Fälle, d. h. 3‰ der gesamten Bevölkerung.

Wenn somit (statt der 0·3—0·6% der offiziellen Statistiken) vielleicht 1% und mehr aller Menschen der Großstädte* Aussicht hat, an oder mit Diabetes zu sterben, so wird dieser Satz viel höher bei der Berechnung auf gewisse Altersstufen und soziale Kreise. Auf das Alter über 40 fällt in den Großstädten nur ein Viertel der Bevölkerung, aber mehr als zwei Drittel der Todesfälle an Diabetes; hier sind also die Diabetestodesfälle 2½mal so häufig wie in der gesamten Bevölkerung. Somit hätte von denen, die diese Lebensstufe erreichen, vielleicht schon jeder 40. die Aussicht, an oder mit Diabetes zu sterben. Und noch höher werden diese Zahlen für die 40jährigen in den von Diabetes bevorzugten Kreisen, bei den Reichen, und speziell den Juden. Meldet doch schon die unvollständige Mortalitätsstatistik Preußens 1897 6—7mal so viel Diabetestodesfälle bei den Juden als bei Deutschen (über 1·1% aller Todesfälle bei den Juden**).

Die Tatsache des relativen Vorwiegens unter den Wohlhabenden wird u. a. illustriert durch die Angaben der Gothaer Lebensversicherungsgesellschaft, wonach bei den Versicherten mit höherem Einkommen als 3000 M. Diabetes 3mal so oft eintritt wie bei denen mit geringerem Einkommen***. Daß im übrigen auch unter den ärmeren Klassen der Diabetes zugenommen hat oder doch weit häufiger zur Behandlung kommt, zeigt folgende Berechnung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes. In je 3jährigen Zeiträumen wurden in den allgemeinen Krankenhäusern Deutschlands aufgenommen:[158]

	1877—1879	1906—1907
Im ganzen	1,330.000	4,560.000 Fälle
Diabetes	575	10.725 „

Die Zahl der behandelten Krankheitsfälle ist auf das 3·3fache, die der behandelten Diabetischen auf das 19fache gestiegen.

Unter den Ursachen für die mir sicher erscheinende Zunahme des Diabetes wird man in den Vordergrund stellen dürfen die reichlichere Ernährung und die, im Zeitalter der Maschinen und des Verkehrs ungeheuerliche Zermürbung des Nervensystems. Mir scheint letztere wichtiger zu sein. Auf sie ist wohl auch die Stoffwechseldegeneration der jüdischen Rasse zurückzuführen (ob auch jene

* Für Berlin ist diese Zahl auch in der offiziellen Statistik schon 1903 überschritten.

** Im Jahre 1897 kamen auf 100 gestorbene Diabetiker in Preußen 6·9 Juden, d. h. 6·2mal so viel, als ihrem Anteil an der Bevölkerung (1·1%) entspricht (*Heimann*[152]). Das bestätigt genau die älteren Angaben *Wallachs*[154] aus einem kleineren Bezirk, Frankfurt a. M. Wie sich *Pollatschek* aus seinen Zahlen veranlaßt gesehen hat, das zu leugnen, erscheint fast komisch, eine merkwürdige Verkennung statistischer Auffassung.

*** *Blochs* gegenteilige Angaben für Paris stützen sich auf nicht geeignete Unterlagen.

der Hindus Ceylons und der Singhalesen Kalkuttas, ist fraglich). Doch muß wohl günstigere materielle Lage, d. h. gute Lebensweise und geringe körperliche Betätigung hinzutreten. *Williamson*[155] gibt, ohne Zahlen, an, daß nach seinem Eindruck unter den armen galizischen Juden in seinem Londoner Spital der Diabetes nicht häufiger zu sein scheine als unter der englischen Arbeiterbevölkerung. Das wäre, wenn richtig, sehr beachtenswert.

V. Formen und Verlauf des Diabetes.

Der schwere Diabetes. Er ist charakterisiert durch das Fortbestehen von Zuckerausscheidung bei Kh-Entziehung und dementsprechend durch hohe Acidosis. So lange als nicht ein Unterschied in der Pathogenese und in der Ursache der Zuckerausscheidung mit Sicherheit festgestellt ist, kann man ihn nicht als wesensverschieden vom leichten Diabetes betrachten. Die beobachteten Stoffwechselstörungen sind nur quantitativ von denen beim leichten Diabetes verschieden.

Ein leichteres Vorstadium muß a priori angenommen werden, entgegen der alten Annahme *Seegens,* nach der ein Übergang aus der leichten in die schwere Form nicht stattfinde. Man kann sich, abgesehen von vereinzelten Fällen, kaum vorstellen, daß die Funktion der Zuckerverwertung von einem Tage zu andern g a n z verloren geht. Aber dieses Vorstadium ist bei jüngeren Leuten oft, und selbst bei älteren (z. B. bei zwei Frauen meiner Beobachtung im 57. Jahre) so kurz, daß man es nicht zur Beobachtung bekommt.

Der schwere Diabetes befällt vorzugsweise das jüngere Lebensalter; unterhalb 20 Jahren, und namentlich bei Kindern ist er fast immer schwer (mit Ausnahmen), unter 30 Jahren noch oft, aber auch über 40 ist von vornherein schwerer Diabetes oder allmählicher Übergang in die schwere Form doch keine Seltenheit.

Die Stoffwechselstörung ist fast immer progredient. In manchen Fällen gelingt es, die Toleranz etwas zu heben und die Acidosis zu mäßigen, aber die Erfolge sind vorübergehend. — Die Stoffwechselstörung beherrscht das Bild. Erkrankungen anderer Organe und Komplikationen treten bei dem „reinen“ Diabetes der jüngeren Jahre in den Hintergrund. Noch am häufigsten sind Albuminurie und Nephritis, Katarakt, Lungengangrän und Phthise. Das typische Ende ist in 60—80% das Coma diabeticum, die demnächst häufigste Todesursache die Schwindsucht.

Die mittelschwere Form. Sie umfaßt jene zahlreichen Patienten, die zwar nicht, wie die leichten, „in drei Tagen ganz zuckerfrei werden“, aber dieses Ziel doch noch in 2—3 Wochen ohne verschärfte Maßregeln, wie Hunger-, Gemüsetage u. dgl. erreichen. Die im Anfang der Entziehung noch beträchtliche Acidosis bessert sich bis zum Verschwinden, wenn wenigstens eine mäßige Toleranz für Kohlenhydrate erreicht wird, oder übersteigt doch nicht mehrere Gramm am Tage. — Ist somit schon für die Unterbringung dieser Fälle hinsichtlich der Schwere der Glykosurie eine gewisse längere Beobachtung notwendig, so noch mehr für die Prognose. Der weitere Verlauf ist verschieden:

1. In manchen Fällen, und besonders bei älteren, diätetisch vernachlässigten Kranken, bleibt die Toleranz für längere Zeit stationär oder bessert sich, so daß 40—50 *g* Kohlenhydrate vertragen werden. Hier ist, wenigstens für längere Zeit, der Übergang aus der schweren in die leichte Form vollzogen.

2. Bleibt bei solcher Toleranz die Acidosis noch auf einer mäßigen Höhe, so sind die Aussichten ungünstiger.

3. Bei anderen, und namentlich bei jüngeren Kranken, pendelt die Toleranz um geringe Werte, um nach Monaten oder ein bis zwei Jahren schließlich unter die Nullinie zu sinken. Die Acidosis steigt, der definitive Übergang in die schwere Form ist da.

Die leichte Form. Zucker wird nur ausgeschieden beim Genuß stärkehaltiger Nahrung. Die Acidosis fehlt oder ist minimal. Hier und da werden wohl noch nach drei Tagen stärkefreier Diät 1, 2 und 4 *g* Zucker ausgeschieden, doch weichen sie bald, eventuell nach Einschaltung eines einzigen Hunger- oder Gemüsetages. Acetonkörper treten wie beim gesunden Menschen während der Entziehung auf, aber die Farbenreaktionen werden nicht sehr intensiv und schwinden bei der bald möglichen Zulage von Brot leicht.

Die französische Klinik meint mit ihrem Unterschiede zwischen Diabète gras und maigre offenbar das gleiche wie wir mit der schweren und leichten Form. Der schwere Diabetiker magert eben ab wegen der Schwere seiner Stoffwechselstörung, bei leichter behält er sein Gewicht. Aber die mehr äußerliche Bezeichnung der Franzosen ist nicht ganz korrekt; denn auch der leichte Diabetes befällt oft von Haus aus magere Patienten, und die schwere Form kann, wenn auch selten, bei Wohlbeleibten so schnell verlaufen, daß es zu wesentlichen Gewichtseinbußen nicht kommt.

Zum leichten Diabetes gehört die Mehrzahl der Fälle, die in der zweiten Lebenshälfte auftreten. Er geht mit der Erkrankung zahlreicher Organe einher. Die Komplikationen und Zwischenfälle, die Entartungen vieler Organe durch konkomitierende Erkrankungen spielen im Gegensatz zum reinen Diabetes der schweren Form eine hervorstechende Rolle.

Innerhalb der leichten Form existieren natürlich alle möglichen Unterschiede in der Höhe der Toleranz u. s. w. Ein 60jähriger Chemiker findet in seinem Urin seit 25 Jahren gelegentlich nach den Mittagsmahlzeiten Zucker bis zu 0·5%. Ob man das schon einen Diabetes oder überhaupt eine Krankheit nennen kann, ist zweifelhaft. Ein anderer Herr, 55jährig, mit viel Zucker seit 25 Jahren, hat, außer in Karlsbad, nie Diät gehalten; bei Wohlleben und höherem Körpergewicht hatte er viel (4—6%) Zucker, sonst wenig (1—3%). Auch hier ist also trotz Mangels jeder Beschränkung keine Progredienz der Stoffwechselstörung. In Fällen, wie dem letzten, kann man bei frühzeitiger und energischer Erziehung wohl eine Toleranz von 200 *g* und mehr Kohlenhydraten erreichen. Weit häufiger aber sind jedoch die Fälle mit geringerer Toleranz; und auch in einer ganzen Reihe von diesen wohnt der Krankheit eine immanente Progredienz inne, auch bei genügender Schonung und bei Fehlen äußerer Schädigungen. So kann der Übergang in die mittelschwere und

die schwere Form nach 5—10 Jahren und selbst nach 20jähriger vernünftiger Bekämpfung des Leidens noch eintreten u. s. w.

Vorübergehend oder auch dauernd verschlimmernd wirken alle Geschehnisse, die im Kapitel „Ätiologie“ als Gelegenheitsursachen für den Diabetes aufgezählt sind: psychische Anstrengungen und Erregungen aller Art, Traumen, Infekte, Schwangerschaft, schmerzhafte Leiden, Schlaflosigkeit u. s. w. Spontane Schwankungen der Zuckerausscheidung kommen vor, d. h. solche, deren Veranlassung nicht klar ist. Im übrigen sind diese aus begreiflichen äußeren Gründen bei der schweren Form besser studiert, als bei der leichten.

Ein Teil dieser Kranken stirbt nach allmählichem Übergang in die schwere Form an echtem Koma; während des Bestehens geringer Glykosurie tritt Koma nur selten ein, u. zw. dann stets nach akuten Zwischenfällen, wie schweren Traumen, Infekten, Verletzungen und Narkosen, d. h. eben nach plötzlicher schwerer Störung des Zuckerhaushaltes. Gewöhnlich sind es begleitende Organkrankheiten oder interkurrente Erkrankungen, denen die Patienten erliegen, Arteriosklerose, Apoplexie und Gehirnerweichung, Schrumpfniere, Erlahmen des Herzens und Lungentuberkulose, Gangrän der Extremitäten, Karbunkel und Eiterungen. Die Häufigkeit dieser Todesursachen kommt in den Statistiken der Konsiliarien nicht zum Ausdruck; *Frerichs* und *v. Noorden* berichten von 60% Koma für die Summe aller ihrer Diabetesfälle (schwerer und leichter), neben nur 40% anderer Todesursachen. Dies Verhältnis, für die schwere Form ungefähr zutreffend, ist für die leichte viel zu hoch. Und da letztere weit überwiegt, so ist die Zahl für das Koma als Todesursache bei allen Diabetesfällen sicher viel niedriger. Diese Verschiebung des Sachverhaltes in der Statistik beruht auf leicht ersichtlichen äußeren Ursachen.

Mit dem Vordrängen terminaler Organkrankheiten tritt manchmal die Stoffwechselstörung zurück, wird die Glykosurie geringer, so bei der Entwicklung der Tuberkulose, bei Arteriosklerose mit allgemeinem Marasmus und bei Carcinom; doch kann man, namentlich bei Tuberkulose, darauf keineswegs immer rechnen. Das Sinken der Zuckerausscheidung beruht offenbar in erster Reihe auf Abnahme der Appetenz, geringerer Aufnahme von Eiweiß und Kohlenhydraten. Nur bei der Schrumpfniere scheint noch etwas anderes mitzuspielen. Hier wurden hohe Zuckerwerte, 0·37% bei geringer und fehlender Glykosurie gefunden von *Naunyn*[155], *Lépine*[156], *Liefmann* und *Stern*[157] u. a. *v. Noorden*[158] nimmt an, daß es hier zu einer „Dichtung des Nierenfilters für Zucker“ käme. Je länger das gleiche Molekül Zucker infolge des erschwerten Durchtritts durch die Nieren im Organismus kreist, um so häufiger ist es spaltenden und oxydierenden Kräften ausgesetzt. Die Toleranz steigt. Aber es ist nicht zulässig, hier von einem „Übergang des Diabetes in Nephritis“, noch im allgemeinen von einer Heilung durch diese neue Krankheit zu sprechen, die ja dem Kranken meist in kürzerer Zeit gefährlicher wird als die erste.

Auch gegen die irrtümliche Auffassung oder Aufstellung einiger anderer „Arten" von Diabetes muß Einspruch erhoben werden. Der „Diabetes alternans", wo Albuminurie und Glykosurie einander angeblich ablösen sollen, beruht nicht auf einem antagonistischen Verhalten der beiden Störungen, sondern auf einem wechselnden Regime. Ebensowenig ist der „Diabetes intermittens" eine eigene klinische Varietät. Als intermittierend beginnt der Diabetes oft, wenn die Störung noch leicht ist, so daß er nur bei diätetischen Schädlichkeiten oder bei vorübergehenden Veranlassungen hervortritt, wie Schwangerschaft, Erregungen u. s. w. Der intermittierende Diabetes ist oft nur der Vorläufer eines dauernden.

Der „Diabetes decipiens" endlich ist ein Diabetes mit relativ hohem Zuckergehalt, bis zu 4 und 6%, bei normaler Flüssigkeitsausscheidung; er „täuscht" den Arzt, der nur bei offenkundiger Polyurie an Zuckerkrankheit denkt und es bei ihrem Fehlen versäumt, die Zuckerprobe anzustellen.

Was endlich den Übergang des Diabetes melitus in den „nichtsschmeckenden" Diabetes insipidus anbelangt, so stellt er gewissermaßen das Gegenstück des Diabetes decipiens dar. Hier verschwindet von den zwei auffälligsten Symptomen die Zuckerausscheidung, das wichtigere zuerst, während die Polyurie anhält, entweder dauernd oder für einige Zeit, um schließlich doch zu verschwinden (Beispiele bei *Frerichs*).

Heilung. Solche Fälle von wirklicher Heilung des Diabetes, vom Verschwinden der Glykosurie ohne Ablösung durch eine andere Krankheit sind nach jahrelangem Bestehen der Krankheit doch immerhin selten; man darf die definitive Heilung erst nach längerer Beobachtung aussprechen, da Rezidive nach anscheinender Heilung oft genug vorkommen. Definitive Heilung ist ferner beobachtet worden nach Fällen mit plötzlichem Anfang, so in Fällen ohne erkennbare „Ursache" bei Kindern (*Schmitz*[159]), und nach Infekten und häufiger nach Traumen. Nach einigen Wochen oder Monaten, spätestens nach einem Jahre ist da die Glykosurie ganz geschwunden[160].

Beginn und Verlauf. In sehr seltenen Fällen beginnt der Diabetes plötzlich. Eine meiner Kranken, trotz eines Basedow noch gut bei Kräften und außerordentlich mäßig, gab an, daß sie an einem heißen Tage plötzlich von wütendem Durst befallen, zu ihrer großen Überraschung gezwungen gewesen sei, vier Glas Bier hintereinander zu trinken. Sie starb nach 23 Tagen im Koma. In zwei anderen ähnlichen Fällen von *J. Herzfeld-Peiper*[161] und *H. Neumann*[162] trat plötzlich enormer Durst ein, als die Mädchen von 12 und 14 Jahren sich während der Menstruation beim Tanzen erkälteten. Daß bei den blühenden jungen Geschöpfen die Krankheit vorher latent gewesen sei, ist kaum anzunehmen. (Hier verlief der Diabetes chronisch.) In manchen Fällen freilich ist das, was der Patient für akuten Beginn hält, nur die akute Verschlimmerung eines vorher leichten Leidens, so bei einem Patienten, dem sein Arzt, *Löb*, das Bestehen einer leichten Glykosurie verschwiegen hatte; aber in anderen Fällen (*Wallach*[163] und *Schmitz*[159]) ist das Fehlen

jeglicher Glykosurie durch vorherige wöchentliche Harnuntersuchungen vollkommen sichergestellt.

Solche Fälle von Diabetes mit plötzlichem Beginne können heilen. Andere sterben in wenigen, bis zu 5 Wochen im Koma (5 Fälle bei *Naunyn*, ein 6 meiner Beobachtung, s. o., bei *Hannemann*[164]). Wieder andere nehmen den gewöhnlichen chronischen Verlauf.

Die Regel beim Diabetes ist schleichender Beginn und chronischer Verlauf. Ein von Haus aus schwerer oder doch früh schwer gewordener Diabetes dauert selten länger als 2—3 Jahre, u. zw. im allgemeinen um so kürzer, je jünger die Kranken sind. Kinder unter 14 Jahren werden meist schon in 1—2 Jahren dahingerafft (*Külz*). Beim leichten Diabetes bleibt das Leben viel länger erhalten, 10—15 Jahre sind keine Ausnahme, und einzelne Fälle von 20- bis 30jähriger Dauer kann wohl jeder beschäftigte Diabetesarzt aus eigener Praxis melden.

Prognose und Lebensdauer sind im allgemeinen mit der frühzeitigen Behandlung besser geworden, als die älteren Statistiken zeigen; die setzen sich mehr aus den ungünstigeren Fällen zusammen, die früher vorwiegend zur Behandlung kamen.

VI. Die Organe im Diabetes.

1. Verdauungsorgane.

Trockenheit und geringe Speichelsekretion findet sich in manchen schweren Fällen, saure Reaktion des Speichels, schon in den Drüsengängen, einige Male. Von größerer Bedeutung ist die Gingivitis, das Lockerwerden und Ausfallen der Zähne, das häufig durch Alveolarpyorrhöe verursacht wird, gelegentlich aber auch auf einfacher Atrophie der Alveolen beruht. Der Zahnarzt erkennt dieses Leiden oft als auf Stoffwechselanomalien beruhend; doch ist es nicht ausschließlich auf den Diabetes beschränkt (Gicht) und der chemische Vorgang bei der Atrophie durchaus unklar.

Der Magen- und Darmkanal zeigt oft eine außerordentliche Anpassungsfähigkeit an die enormen Nahrungsquantitäten. Atonie der großen Magen kommt vor, seltener Insuffizienz. Auch die Resorption im Darmkanal ist meistens ausgezeichnet. Ungenügende Bildung oder Abschluß des Pankreassekretes führt allerdings zu Steatorrhöen und zu großen Stickstoffverlusten; doch ist diese von *F. Hirschfeld*[165a] hervorgehobene Erscheinung beim Diabetes recht selten, wenn auch häufiger als ohne ihn. Im Verlauf des Diabetes und namentlich bei der einseitigen Kost der schweren Fälle kommt es aber doch häufig zu objektiven und subjektiven Störungen der Verdauung, die sich bis zu schwerer Anorexie oder bei erzwungener Nahrungsaufnahme zu schweren subjektiven Störungen, Erbrechen, Kollern, selten zu Durchfällen steigern. Dann leidet die schon schwierige Ernährung Not und der Verfall wird unaufhaltsam.

Aber auch abgesehen von der Aufnahme- und Resorptionsfähigkeit scheinen die Vorgänge im Darm nicht ohne Einfluß zu sein auf die Stoff-

wechselvorgänge im Körper, u. zw. sowohl für die Verwertung des Zuckers als auch für die Höhe der Acidosis. *Lippetz* und vor allem *Klotz*[165b] haben die günstige Wirkung der Haferkuren durch umfangreiche Gärungsprozesse im Darmkanal zu erklären versucht. Auch wenn man über Art und Umfang der Darmgärung anderer Anschauung ist, läßt sich ein direkter chemischer Einfluß resorbierter Gärungsprodukte auf Zuckerverwertung und Abbau der Acetonkörper vermuten (nicht bestimmt erweisen). Wenn ferner Überladung des Darms mit Fett manchmal die Acidosis steigert, so liegt das meines Erachtens nicht an der Mehrzufuhr von Oxybuttersäure bildendem Material, von dem ja nicht entsprechend mehr oxydiert wird. Ich glaube vielmehr, daß der überlastete Verdauungskanal auf chemischem oder nervösem Wege die Oxydationsvorgänge beeinflußt. Dieser Vorstellung, wonach eine schwächere oder übermäßige Inanspruchnahme des Verdauungsapparates die diabetische Stoffwechselstörung steigert, läßt sich freilich eine andere Auffassung entgegensetzen, wonach die Verdauungsstörung nicht Ursache, sondern bereits Folge und Ausdruck einer Zunahme der Stoffwechselstörung seien, und für manche Fälle trifft dies wohl zu.

Die Leber ist beim Diabetes der Jungen nicht oder nur selten beteiligt, bei dem der älteren Leute sind Schwellungen, Verhärtungen, Gallensteine außerordentlich häufig, aber nicht vom Diabetes als solchem abhängig; eher dürften die Leberveränderungen den Diabetes beeinflussen (*Naunyn*). Daß bei Erkrankungen der Leber alimentäre Glykosurie keine besondere Rolle spielt, ist im Gegensatz zu frühern französischen Annahmen heute sicher erwiesen, das Gleiche gilt für die spontane und alimentäre Glykosurie bei Cholelithiasis (*Kausch*[166]).

Der außerordentliche Fettreichtum der Leber in Fällen von schwerstem, spontanem und experimentellem Diabetes, der früher so auffällig schien, ist durch *G. Rosenfeld*[167] auf allgemeingültige Gesetze zurückgeführt. Bei Mangel an Kohlenhydraten häuft die Leber auch außerhalb des Diabetes riesige Fettmengen an (bis 70% der Trockensubstanz). Das Fett der Leber stammt selbstverständlich in letzter Linie aus der Nahrung, aber nicht in dem Sinne, daß es nach der Resorption sofort in der Leber festgehalten würde. Das Nahrungsfett scheint sich vielmehr im wesentlichen unter der Haut und im Bauch anzusammeln. Werden die Glykogenlager der Leber durch Hunger, Vergiftung oder große Zuckerverluste im Harn erschöpft, so wird das Vorratsfett mobilisiert und der Leber zur jeweiligen Lieferung, entsprechend dem Bedarf des Körpers, und vielleicht zur chemischen Vorbereitung zugeführt (nach *v. Noorden* Umwandlung in Traubenzucker in der Leber). Dieser Prozeß vollzieht sich, wie mancher andere im Körper, oft in größerem Umfange, als es für die Bedürfnisse der Stunde notwendig erscheint, im Sinne jederzeitiger Arbeitsbereitschaft auch gegenüber größeren Ansprüchen („Reservekräfte“ und „Reservematerial“).

Bei voll ausgebildetem experimentellen wie bei schwerstem spontanen Diabetes ist die Leber so gut wie glykogenfrei (vgl. S. 24).

Pankreas. Die große Bedeutung, die das Pankreas nach anatomischen (*Lancereaux, Hansemann*[168]) und vor allem nach den experimentellen Forschungen im Diabetes spielt, tritt im klinischen Bild nicht deutlich hervor. Die äußere Sekretion ist mit Ausnahme seltener, oben angedeuteter Fälle meist ausreichend. Grobe anatomische Störungen, wie Steine und Koliken, umfangreiche Krebsbildungen, Blutungen und Nekrosen, bringen nicht selten Glykosurie hervor oder steigern sie; aber sie sind selten.

In manchen Fällen, wohl nicht allzuoft, sind Pankreassteine oder Koliken vorhanden, wo Gallensteine oder Magenkrämpfe angenommen werden. Auch greifen die entzündlichen Prozesse bei der Cholelithiasis oft auf das Pankreas über.

Im ganzen ist die Gelegenheit, einen Pankreasdiabetes oder doch die Beteiligung des Pankreas am Diabetes zu diagnostizieren, nicht allzu häufig. *Felix Hirschfeld*[169a] will viele Verschlechterungen des Stoffwechsels auf akute oder chronische Störungen zurückführen, doch sind seine Ausführungen wohl mehr eine Anpassung an die pankreas-centralistische Stellung als ein Beweis für sie. Anatomisch freilich ist die Beteiligung des Pankreas außerordentlich häufig.

Nach *Hansemann* fehlen Pankreasveränderungen in keinem Falle von echtem Diabetes. Die typische und ätiologisch bedeutsame Veränderung sei die Granularatrophie, die aber makroskopisch und auch mikroskopisch infolge von Autodigestion oft nicht sehr deutlich sei. Andere Leiden, wie interstitielle Entzündung, Steinbildung und Krebs, führen nicht notwendig zum Diabetes. Die früheren häufigeren Angaben über normales Verhalten des Pankreas — auch *Naunyn* beschreibt solche bei manchen Fällen von schwerem Diabetes — sind durch die genaueren Untersuchungsmethoden der Neuzeit stark eingeschränkt. Wo makroskopische Veränderungen fehlen, hat man Veränderungen an den *Langerhans*schen Inseln, Degenerationen oder Abnahme ihrer Zahl als Ursache des Diabetes angesprochen (Literatur bei *Sauerbeck*[169b]). Sie sollen nach *Schäfer* und *Lamare* das innere Sekret des Pankreas liefern. Ihre Gesamtmasse beträgt nach *Sauerbeck* etwa den 1000. Teil von dem des Pankreas, also höchstens 0·1—0·2 *g*. Es wäre auffallend, wenn auch nicht ausgeschlossen, daß diese kleine Masse einen so intensiven Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel ausübte. *Heiberg*[170] will sie ausnahmslos im Diabetes stark vermindert gefunden haben. Andere Forscher, so auch *Hansemann,* sehen in den Inseln nicht selbständige Gebilde, sondern nur Parenchymdifferenzen, und auch die experimentelle Forschung hat trotz aller Bemühungen noch keinen Bescheid in dieser Frage gebracht.

2. Respirationsorgane.

Porges[171] fand bei der Durchsicht fremder und eigener Respirationsversuche am *Zuntz-Geppert*-Apparat eine Verstärkung der Lungenventilation im schweren Diabetes (8—10 statt 4—7 *l* in der Minute). Er bezieht sie wohl mit Recht auf die Acidosis, d. h. die Reizung des Respirationscentrums durch

ein an organischen Säuren reicheres Blut (Analogie zu der Reizung durch die Milchsäure bei Muskelarbeit). Im Koma (s. d.) steigert sich diese Atmung in ganz besonderer Weise.

In den oberen Luftwegen können, ebenso wie in Mund und Rachen, Trockenheit und chronische katarrhalische Prozesse den Kranken Unannehmlichkeiten bereiten; das kann sich bis zur Xerose steigern (*Leichtenstern*[172]).

Von Lungenkrankheiten wird die Pneumonie dem Diabetiker leicht verderblich. Die häufigste und schwerste Komplikation aber ist die Phthise. *Williamson* gibt an, phthisische Lungenprozesse bei 29% unter 100 sukzessive darauf untersuchten Patienten gesehen zu haben; in den Leichen fand er solche Veränderungen in 50%, aber den Tod an Phthise nur in 15%. Diese Unterscheidung verdient hervorgehoben zu werden; die gleichen prinzipiellen Unterschiede finden sich auch bei anderen Autoren, wenngleich deren Zahlen je nach Größe und Art des Materials etwas anders ausfallen.

Lungentuberkulose ist häufiger und gefährlicher bei schwerem als bei leichtem Diabetes (*Naunyn* 17:7% der lebenden Patienten), nächst dem Koma ist sie dort die häufigste Todesursache. Sie wird dem Diabetiker der arbeitenden Klassen verderblicher als dem Wohlhabenden, schon aus Gründen der Ernährung. Indes weist doch die so viel höhere Zahl der tuberkulösen Lungenveränderungen bei den Autopsien gegenüber der Phthise als Todesursache darauf hin, daß auch beim Diabetiker nicht jede tuberkulöse Infektion rasch fortschreitet. Ich habe eine ganze Anzahl von Patienten lange beobachtet, bei denen Pleuritiden, mäßige Lungenverdichtungen und Katarrhe den Verdacht einer tuberkulösen Infektion dauernd wach erhielten, oder wo diese sicher war, ohne daß das Lungenleiden fortschritt. Mir scheint, daß die Phthise bei Diabetischen doch manchmal lange latent verläuft und einen langsamen Verlauf nimmt.

Die Beeinflussung der Lungentuberkulose durch den Diabetes zeigt sich in zwei Erscheinungen: in der Seltenheit von Lungenblutungen und in der relativen Häufigkeit von Lungeneinschmelzungen, von Pneumomalacie, die sich durch dissezierenden Charakter von der kavernösen Einschmelzung der eigentlichen Phthise unterscheidet. Auch der Nachweis der Tuberkelbacillen gelingt schwerer als sonst.

Die erhöhte Neigung zu Einschmelzungsprozessen kommt ferner zum Ausdruck in der relativen Häufigkeit der Lungengangrän. Ihr eigentümlich klinisches Gepräge erhält sie durch die Geruchlosigkeit des Auswurfs und der Atemluft, namentlich bei der akuten, fast stets tödlichen Form, die *Naunyn* von der chronischen trennt. *A. Fränkel*[173] hält es, trotz Fehlen des Bacillennachweises, für möglich, daß manche der chronischen Formen *Naunyns* auf Tuberkulose beruhen.

3. Circulationsorgane.

Die in der Statistik *J. Mayers*[174] hervorgehobene Herzhypertrophie gilt vorzugsweise für die älteren Patienten der Badeorte, mit Arteriosklerose, Gicht,

Fettsucht; in einzelnen Fällen soll Herzhypertrophie nach *Israel* auch ohne diese Affektionen zu stande kommen und dann vielleicht der Ausdruck der von dem Organ zu leistenden Mehrarbeit sein. Beim reinen Diabetes der jüngeren Leute wird das Herz häufig klein und schlaff gefunden. Seine Ernährungsstörung ist vielleicht an der Hinfälligkeit solcher Patienten mit schuld. Im Koma steigt die Pulsfrequenz dauernd bis zum Tode, die eigentliche Herzschwäche aber, an der manche Patienten sterben (*Frerichs*), wird eher bei älteren Leuten beobachtet. Erlahmen des Herzens mit Kardialödemen ist bei Diabetikern selten (*v. Noorden*). Nicht das Asthma cardiale, sondern die Angina ist die Regel, sie tritt oft milde auf und kann Jahre dauern.

Von entscheidender Bedeutung ist die Arteriosklerose, die so oft durch Gehirn- und Nierenleiden zum Tode führt. In den Fällen leichterer Glykosurie in höherem Alter ist sie dominierend. *Naunyn* hält dafür, daß die Arteriosklerose nicht Folge, sondern durch Vermittlung von Leber und Pankreas oft Ursache des Diabetes werde; *v. Noorden* anderseits meint, daß die Stoffwechselstörung die Arteriosklerose begünstige. Er betont ihre Häufigkeit unter 50 Jahren (*Williamson* unter 45), und vermißte in 40% die hauptsächlichen ätiologischen Schädlichkeiten, wie Lues, Nephritis u. s. w., freilich nicht den so gefährlichen Tabak (viele Amerikaner?).

Auch bezüglich der diätetischen Beeinflußbarkeit der Angina gehen die Ansichten auseinander. *Naunyn* leugnet sie, *Noorden* hält antidiabetisches Regime für wirkungsvoll, falls keine ausgesprochene Sklerose vorläge. Das gleiche gelte auch für andere Herzneurosen und primäre Herzschwäche ohne organische Erscheinungen am Circulationsapparat, die nach *Noorden* häufig sind. Gelegentlich führen die Arterienveränderungen zum intermittierenden Hinken, doch spielt bei diesem Leiden nicht die Glykosurie, sondern der Tabakmißbrauch die Hauptrolle (*Erb*). Häufiger ist die Gangrän, die also nicht immer das Stadium des intermittierenden Hinkens als Vorläufer hat (*Naunyn*). Ich sah trockene Gangrän der großen Zehe zwischen 40 und 50 Jahren zweimal bei sehr geringer Glykosurie und sehr sorgfältiger Lebensweise; das spricht nicht zu gunsten der Beeinflußbarkeit durch die Kost. Meist tritt die Gangrän erst in späteren Jahren auf. Die feuchte Gangrän, die zu weiterer Infektion führen kann, ist die gefährlichere.

Blut. Morphologisch bietet das Blut keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Der Zuckergehalt des Blutes, der beim Gesunden 0·8—1·2‰ beträgt (*Naunyn*[175], *Liefmann* und *Stern*[176] u. s. w.), steigt im Diabetes bis auf das 3—4fache, auf 0·5‰ und selbst darüber. Im großen und ganzen besteht ein Parallelismus zur Zuckerausscheidung, ist diese ja abhängig von der Größe der Hyperglykämie. Wenn der Zucker zuerst aus dem Harn verschwindet, ist der Blutzucker noch etwas vermehrt, und die Glykosurie kehrt leicht wieder, wenn sofort mehr Kohlenhydrate gegeben werden. Bei anhaltender Beschränkung sinkt dann auch die Glykämie weiter herab. Hoher Blutzucker bei fehlender oder geringer Ausscheidung im Harn kommt nach *v. Noorden* bei Schrumpfniere vor (Dichtung des Nierenfilters),

das Umgekehrte, Blutzucker unter die Norm, wie beim Phlorrhizindiabetes, ist in der menschlichen Pathologie äußerst selten.

Die *Williamson*[177]-*Brehmer*sche Reaktion, die Reduktion von Anilinfarben durch das Blut, ist nur zum Teil, aber nicht ausschließlich, vom Zuckergehalt abhängig, so daß sich quantitative Schätzungen darauf nicht haben gründen lassen.

Die Lipämie (s. S. 25) ist ausschließlich an den schweren Diabetes mit Acidosis gebunden. Leichte Grade, bis zu 1 und 2%, sind erst nach Absetzen des Blutes in den Capillarröhren u. s. w. oder durch chemische Analyse erkennbar. Bei hohem Gehalt (5—27% sind im Blutserum gefunden) ist das entnommene Blut schokoladenfarben, die Lipämie an der weißlichen Injektion der Retinalgefäße sichtbar. Diese höchsten Grade von Fettanhäufung, die im Koma beobachtet werden, kommen nicht plötzlich, sondern erst im Verlaufe vieler Wochen zu stande. Daß die Lipämie durch embolische Verstopfung der Gehirncapillaren Ursache des Komas wäre, ist längst widerlegt. Lipämie findet sich auch außerhalb des Komas, gelegentlich ohne Diabetes, und umgekehrt ist sie in manchen Fällen von Koma nur sehr gering.

4. Harnorgane.

Blase. Starke und langdauernde Polyurie führt oft zu erhöhter Kapazität des Organes und konsekutiver Hypertrophie. Hoher Zuckergehalt, vielleicht auch die stark saure Reaktion des Harns und andere Abweichungen in seiner Zusammensetzung, reizen manchmal. Doch ist eigentliche Cystitis nicht häufiger als anderwärts (*Noorden* 0·9% der Patienten).

Zersetzung des Zuckers in der Blase infolge alkoholischer, Essigsäure- oder Milchsäuregärung oder Zersetzung der stickstoffhaltigen Substanzen (Eiweiß, Harnstoff) kommt gelegentlich vor, ist aber auch bei Frauen, bei denen sonst Bakterien so leicht einwandern, immerhin selten. Der dauernden Ansiedlung und Einwirkung von zuckerzerstörenden Organismen wirken jedenfalls die häufige Entleerung der Blase, aber auch andere Umstände entgegen.

Albuminurie und Nephritis. Gerade hier ist die Unterscheidung dessen, was beim Diabetischen vorkommt, von dem, was dem Diabetes selber zukommt, wichtig.

Nicht jede Albuminurie beim Diabetiker ist diabetisch, und nicht jede Albuminurie ist nephritisch. Abzutrennen ist vom Diabetes die Albuminurie bei der Cystopyelitis, die agonale Albuminurie, die Albuminurie bei Arteriosklerose, Gicht, Fettsucht, Lebercirrhose u. s. w. Dem Diabetes selbst fällt nur die Eiweißausscheidung der unkomplizierten Fälle unter 50 Jahren zur Last. Bei ihnen findet *Naunyn* Eiweiß in über 20% der Fälle, d. h. bei der gewöhnlichen, nicht besonders verfeinerten Untersuchung, die oft genug auch eine einmalige bleibt. Mit der Häufigkeit der Untersuchung und mit Berücksichtigung feinster Trübungen kann der Prozentsatz bis auf 99% steigen (*Külz*[178]). *Külz* findet „Opalescenz" oder Niederschlag nur in 48%, u. zw. bei leichten und schweren Fällen gleichmäßig, einen eigentlichen, ausgesprochenen Nieder-

schlag aber nur in knapp 10%. Auch im schweren Diabetes ist Albuminurie oft nur Ausdruck und Folge der erhöhten Arbeit dieses Organs und wohl auch einer Reizung durch besondere Stoffe.

Auf die erste Ursache, die Mehrausscheidung von Zucker, Harnstoff u. s. w. und Wasser, ist die so häufige Vergrößerung des oft fetthaltigen Organs zu beziehen. Ob die gleichen Ursachen die Albuminurie veranlassen oder ob andere Stoffe reizend wirken, ist fraglich. *Naunyn* verneint die ursächliche Bedeutung der Acetessigsäure und Oxybuttersäure, weil er Albuminurie gerade in Fällen mit sehr schwerer Acidosis vermißte; aber gerade hier wird sie oft gefunden, wenn der Harn stark sauer ist (Koma), und sie verschwindet bei hohen Gaben von Natron oft.

Für die nichtdiabetische Albuminurie, d. h. die Komplikation mit eigentlichen Nierenveränderungen, ist die praktisch wichtigste Frage, ob echte Schrumpfniere vorhanden oder zu fürchten ist. Um sie anzunehmen, muß man sich an die üblichen Symptome halten, d. h. starke Blutdrucksteigerung, ausgesprochene Herzhypertrophie und Augenveränderung. *v. Noorden* hebt neben diesen Kriterien noch die Anwesenheit relativ hoher Blutzuckerwerte hervor, ein Diagnosticum, das in der Praxis aber nur selten anwendbar ist. Mit Unrecht hat man früher von einem Alternieren von Albuminurie und Glykosurie oder sogar von einem Diabetes alternans gesprochen. Wenn *Lépine*[179] selber hervorhebt, daß er im wesentlichen von der Kost abhänge, so ist das starke Zurücktreten des Harnzuckers bei fleischreicher Kost selbstverständlich und das Ansteigen des prozentischen Eiweißgehaltes beim Absinken der Urinmenge nicht verwunderlich. Im übrigen könnte man mit früheren Autoren, *Stokvis*[180] und *Schmitz*, auch an eine Steigerung der Albuminurie durch die strenge Kost selber denken. *Naunyn*, *Külz* und *Noorden* leugnen das freilich ausdrücklich. Der Unterschied in den Angaben mag darauf beruhen, daß die „strenge Kost“ der heutigen Zeit von der früher üblichen abweicht, daß sie sehr viel weniger Fleisch und mehr Gemüse enthält, vielleicht auch auf der heute fast überall geübten Beigabe von Natron. Immerhin hebt *Külz*, der diese Verhältnisse auf das allersorgfältigste untersucht hat, das starke Ansteigen der Cylinder bei strenger Kost und ihre Abnahme bei Zulage von Kohlenhydraten nachdrücklich hervor.

5. Geschlechtsorgane.

Abnahme der Libido und der Potenz beim Manne ist weit häufiger als das Gegenteil; sie treten bei leichteren Fällen, ebenso wie manche andere Symptome, schon im Beginn des Leidens auf. Manchmal bessern sie sich bei diätetischer Behandlung. Die häufigeren Fälle, wo das nicht der Fall ist, weisen aber doch darauf hin, daß nicht allein der gestörte Zuckerstoffwechsel und die Unterernährung daran schuld sind. Man muß sich wohl vorstellen, daß die gleiche Störung, die zu einer Schädigung der Organe des Zuckerstoffwechsels führt, auch die Generationsorgane primär befällt (vgl. ähnliches für die Fettsucht!). Sicher scheint mir dies für die seltenen Fälle von

Atrophie der Hoden und Ovarien beim Diabetes. Bei der Akromegalie ist gerade Diabetes und vollständiger Verlust der Potenz häufig verknüpft.

Auch bei der diabetischen Frau sinkt die Libido oft, eine Steigerung kann durch eine vorhandene lokale Reizung, Ekzem, Pruritus, ausgelöst werden. Amenorrhöe, nicht ganz selten, ist bei schwerstem Diabetes als Folge der allgemeinen Schwäche verständlich. Sie beruht in einzelnen Fällen auf einer Atrophie der Ovarien und des Uterus.

Ob die sonstigen Unregelmäßigkeiten und Abweichungen der Periode bei diabetischen Frauen häufiger sind, als bei anderen, mit leichten chronischen Allgemeinleiden, erscheint nicht sicher; ein besonderes Gepräge tragen sie nicht.

Schwangerschaft. Schwangerschaft tritt bei bestehendem Diabetes selten ein, teils wegen Affektionen der Genitalien, teils infolge der Stoffwechselstörung selber. Diese erfährt in der Schwangerschaft meist eine Zunahme. Schon bei gesunden Frauen ist alimentäre Glykosurie, übrigens mäßigen Grades, recht häufig, angeblich in 80% aller Fälle. Hie und da kommt alimentäre, spontane Glykosurie oder stärkere, sicher als Diabetes zu bezeichnende Ausscheidung bis zu mehreren Prozenten Zucker vor; diese kann nach der Schwangerschaft verschwinden, um in einer weiteren wieder zu erscheinen (*Lecorché*[181a], *Forßner*[181b]). *F. Hirschfeld*[182] fand in mehreren Fällen von dauerndem Diabetes ein Sinken der Toleranz in der Gravidität, eine Besserung hinterher, nur *v. Noorden* sah zweimal das Gegenteil. Letzteres ist offenbar die Ausnahme, Abnahme der Zuckerausscheidung in leichten Fällen nach der Entbindung häufiger. Doch darf man sich nicht allein auf die Angaben der geburtshilflichen Kliniker berufen, da die in der ersten Woche des Puerperiums beobachtete Zuckerabnahme auf Rechnung der geringen Ernährung kommt.

Die Mehrzahl der Gynäkologen, die sich zu der Frage geäußert haben, stellen die Prognose der Schwangerschaft für Mutter und Kind sehr schlecht. *Offergeld*[183] berichtet von vorzeitigem Absterben der Frucht in 60%. Von den Lebendgeborenen starben 28% in den ersten zwei Jahren, von den Frauen ging ein großer Teil bei oder nach der Geburt an Tuberkulose oder Koma zu grunde. Aber diese Statistik beruht im wesentlichen auf der Kasuistik der älteren Zeit, in der vorwiegend die ungünstigen Fälle beobachtet und publiziert wurden. Neuerdings veröffentlichte *H. Neumann*[184] 6 Fälle mit glücklichem Ausgang. *v. Noorden*[185] sah 6 von 9 Schwangerschaften normal verlaufen, und stellte anamnestisch Austragen während bestehenden Diabetes bei 18 seiner Kranken fest. Auch wiederholtes Austragen kommt vor*. Vgl. auch die obengenannten Fälle, wo die diabetische Störung nach der Schwangerschaft zum mindesten für Jahre verschwand. Dies relativ günstige Verhalten, das im Gegensatz zu den früheren, ungünstigen Statistiken hervorgehoben werden

* Ein Unikum ist der folgende Fall meiner Beobachtung: Lungenleiden seit 14 Jahren, mit Lungenblutung beginnend, jetzt ausgesprochene Dämpfung eines Oberlappens. Diabetes seit 12 Jahren. In dieser Zeit 4 ausgetragene Kinder, das letzte vor 2 Jahren, und 5 ärztlich angeordnete künstliche Aborte. Dabei lebt die Frau in recht mäßigen Verhältnissen, die Zuckerausscheidung beträgt bei möglichster Bevorzugung von Fetten 50—70 *g* u. s. w.

muß, gilt aber nur für die leichten Fälle; für die mittelschweren und die schweren ist die Gefahr immerhin groß, und eine Unterbrechung der Gravidität wohl wünschenswert. Ob die künstliche Entleerung des Uterus nach dem 4. Monat die Mutter weniger gefährdet als die natürliche, darüber müssen die Gynäkologen erst größeres Material beibringen.

Abgesehen von den leichten Fällen, wo die Glykosurie 1% nicht übersteigt, ist eine diätetische Behandlung, die früher zu wenig geübt wurde, dringend wünschenswert. *v. Noorden* berichtet, daß selbst strengstes Regime gut vertragen wird. Auch in schweren Fällen wird die Prognose durch geeignete diätetische Behandlung verbessert. Es ist selbstverständlich, daß Conception besser verhütet werden sollte, ebenso, daß jüngeren Mädchen die Heiratserlaubnis verweigert werden muß, sofern nicht längere Beobachtung einen sehr milden Charakter der Krankheit verbürgt.

6. Haut.

Trockenheit und große Kühle der Haut kommt vorwiegend im schweren Diabetes bei extremen Zuckerverlusten, Polyurie und Wasserverarmung des Körpers vor. Bei manchen schweren Diabetikern fand ich im Gegensatz dazu die Haut, namentlich des Gesichtes, auffallend succulent, gerötet und vasomotorischen Störungen stark unterworfen. Das steigerte sich namentlich zu Zeiten von Hafergrützegenuß und bei Atropingaben. Es waren das Patienten, die, übrigens ohne nachweisbare Nierenkrankheit, bei Hafergrütze und bei Natron zu Ödemen neigten.

Die häufigste Hautaffektion der Diabetischen, der Pruritus (*v. Noorden* in 21%), ist seltener allgemein als lokal; in letzterem Falle betrifft er vor allem die Gegend der Genitalien, deren empfindliche Haut von dem Sekret der Schweiß- und Talgdrüsen, dem zuckerhaltigen Urin und bei Frauen vom Vaginalsekret besonders stark affiziert wird. Ein großer Teil der diabetischen Frauen im Klimakterium, zumal aus dem Arbeiterstand, kommt deswegen zum Arzt; Ekzema vulvae, Vulvitis, Balanitis und Phimosen mit daran anschließenden furunkulösen Prozessen sind häufig durch Pilzwucherungen veranlaßt. Der einfache, lokale, wie allgemeine Pruritus beruht aber offenbar auf einer chemischen Reizung durch die abnorme Zusammensetzung der Säfte. Er wird in den meisten Fällen durch diätetische Behandlung gebessert und geheilt. Da der Pruritus vorwiegend die leichteren Fälle und auch diese oft im Beginn der Erkrankung befällt, so ist wahrscheinlich die Zuckervermehrung der Säfte schuld daran. Doch muß noch etwas anderes, eine allgemeine Irritabilität der sensiblen Nerven dazukommen; sonst müßte der Pruritus viel häufiger sein.

Gleich dem Pruritus tritt auch die Furunculose oft frühzeitig auf, namentlich bei fetten Leuten. Bevorzugt sind die einer Scheuerung unterliegenden Teile, der Hals, das Handgelenk u. s. w. Weit häufiger als bei anderen Kranken kommt es zum Karbunkel.

Recht selten ist das Xanthom, das auch als Xanthoma multiplex über den ganzen Körper verbreitet sein kann. Manchmal verschwindet es mit Besserung

des Diabetes. Chemisch besteht es zum großen Teil aus Cholesterinestern (*Pick, J. Pringsheim*[186]).

Psoriasis, bei gichtischen Diabetikern hier und da gesehen, ist doch nicht sehr häufig und wohl nur eine zufällige Kombination.

Ebenso wie, dank der größeren Hautpflege, furunkulöse und phlegmonische Prozesse bei Diabetikern seltener geworden sind (*v. Noorden*), sind auch die einst so gefürchteten Infektionen, die früher selbst vor kleinen Eingriffen zurückschrecken ließen, seit Einführung der Asepsis stark zurückgetreten. Die Heilung per primam erfolgt freilich langsamer als bei Gesunden.

7. Nervensystem.

Periphere Nerven. Die Unterscheidung der häufigen peripheren Affektionen als Neuralgie oder Neuritis ist oft schwer. Leichte, ganz unbestimmte Muskelschmerzen und Sensibilitätsstörungen sind in manchen Fällen arteriosklerotischer Natur. Die Neuralgien, vorzugsweise in leichten Fällen, befallen besonders den Trigeminus, die Intercostalnerven, die Crurales und die Nn. ischiadici auch doppelseitig. Ein großer Teil dieser Fälle, besonders der frischen, zeigt seine diabetische Natur in der prompten Reaktion auf Diät. Bei ausgesprochener Neuritis treten Par- und Anästhesien sowie trophische Störungen, Glanzhaut, Herpes zoster und Ulcus perforans auf. Letzteres, gelegentlich auch außerhalb der typischen Stellen, an der großen Zehe, hat nach *Naunyn* etwas größere Tendenz zur Abheilung als bei der Tabes. Die diabetische Polyneuritis mit Ataxie ist selten (der Alkoholismus spielt dabei eine konkurrierende Rolle), ebenso periphere Lähmungen (Facialis, Augenmuskeln, Beinmuskeln); die des Gesichts sollen eine bessere Prognose geben. Eine ausgesprochene Beziehung aller dieser Erkrankungen zur Höhe der Glykosurie ist übrigens keineswegs nachweisbar.

Die Sehnenreflexe an den Beinen fehlen bei einem Drittel aller Patienten, die Angaben variieren von 7·6—50%. Nach *Pitres* und *Lépine*[187] werden die Hautreflexe noch häufiger vermißt. Schon angesichts der Häufigkeit kann man ihr Fehlen nicht durchweg auf Veränderungen des Rückenmarks oder der peripheren Nerven zurückführen. Auch ist anatomisch normales Verhalten öfters festgestellt. — Wenngleich das *Westphal*sche Zeichen bei jüngeren Patienten mit schwerem Diabetes häufiger ist als bei älteren (*Williamson, v. Noorden*), so ist es doch keineswegs an die schwere Form gebunden. Es kann umgekehrt auch bei dieser lange, und wie ich mehrere Male sah, selbst im Beginn des Komas erhalten sein. Einen prognostischen Wert hat das Symptom also nicht.

Rückenmarkskrankheiten, als Folge der Diabetes, nicht als konkurrierende Erkrankungen, wie Tabes, sind selten. Die gelegentlich gefundene Hinterstrangdegeneration ist die Folge schwerer Kachexie.

Gehirnkrankheiten. Blutergüsse und Erweichungen, meist in höherem Alter, sind die Folge der Arteriosklerose. Dabei ist die Erweichung entschieden häufiger als die Blutung. Bei solchen Schlaganfällen ohne Anamnese bleibt es

oft unentschieden, ob voraufgegangener Diabetes oder Glykosurie infolge des Leidens vorliegt. Ebenso wie bei Urämie kommen auch Lähmungen vor ohne anatomischen Befund. Unter den einzelnen Symptomengruppen fiel mir die homonyme Hemianopie durch relative Häufigkeit auf. Sie kann vollständig heilen.

Sehr häufig sind Kopfschmerzen auch ohne Neuralgien, Schlaflosigkeit und leichter Schwindel auch ohne Arteriosklerose. Auch das Schwächegefühl mancher Patienten beruht vielleicht zum Teil auf schlechter Ernährung des Centralnervensystems.

Coma diabeticum ([188–190]). In den meisten Fällen von schwerem Diabetes tritt der Tod unter dem Bilde des Coma dyspnoicum ein (*Kußmaul*[188]). Das Hauptsymptom ist die Dyspnöe, verstärkte mühsame In- und Exspiration, die sich allmählich beschleunigt bis zu 30 Atemzügen und mehr, ohne daß eine Erkrankung an den Respirationsorganen vorliegt. Der Puls wird klein und beschleunigt, in vielen Fällen ist Aufregung und Jactation vorhanden, recht häufig heftigste Schmerzen in der oberen Bauchgegend. Der Acetongeruch der Exspirationsluft ist betäubend, die oft schon vorher vorhandenen Komacylinder (kurz, breit, sehr zart, meist granuliert) erscheinen in enormen Mengen*. Die Temperatur, im Anfang manchmal erniedrigt, steigt in den letzten Lebensstunden fast immer bis auf 39° und mehr.

Die Kniereflexe, wenn nicht schon vorher geschwunden, können zunächst erhalten bleiben. Das Verhalten der Pupillen wechselt; lokale oder allgemeine Krämpfe gehören nicht zu dem typischen Bilde und sollten allemal zur Differentialdiagnose gegen Meningitis, Urämie und Apoplexie auffordern, doch kommen sie gelegentlich auch bei dem echten Koma vor.

Unter Fortschreiten der Benommenheit von leichter Unbesinnlichkeit bis zu tiefstem Koma, unter allmählicher Verflachung der Atmung und Kleinerwerden des Pulses tritt der Tod ein.

In manchen Fällen gehen Vorboten voraus, besonders Apathie und Müdigkeit, stärkere Magendarmstörungen, totaler Appetitverlust, Obstipation und Durchfälle. Auch eine starke objektive wie subjektive Dyspnöe habe ich gelegentlich (mit Ausscheidung von 90 *g* Oxybuttersäure) einige Tage vorausgehen sehen als erstes und derzeit einziges Symptom der starken Acidosis. In anderen Fällen kann diese zum Ausdruck kommen in dem tagelangen Auftreten zahlreicher Komacylinder. In wiederum anderen Fällen tritt das Koma ohne Vorboten ein nach schwerem geistigem oder physischem Chok, anstrengender Eisenbahnfahrt oder körperlicher Erschöpfung u. s. w.; ferner, doch heutzutage bei rechtzeitiger Natrontherapie selten, bei schroffer Entziehung aller Kohlenhydrate. Manchmal ist überhaupt keine Gelegenheitsursache nachzuweisen.

---

* Man muß sie im frisch gelassenen Urin suchen. Sie können trotz massenhaften Vorkommens nach 24stündigem Stehen fast vollständig verschwunden sein.

Die Dauer des Komas vom Beginn leichter Benommenheit bis zum Tod ist selten mehr als 1—1½ Tage, in einzelnen Fällen bei Zufuhr reichlichster Natronmengen bis zu 3 Tagen.

Chemische Störungen im Koma. Eine ausgesprochene Steigerung des Eiweißzerfalls, die gelegentlich gefunden wurde (*Münzer* und *Straßer*[191]), ist selten, zumeist und gerade in überlebenden Fällen war kein Eiweißverlust vorhanden (*Magnus-Levy*[192]). Eine Steigerung der Zuckerausscheidung ist nur in wenigen Fällen festzustellen (*Spitzer*[193]). Das so wünschenswerte Studium der Kohlenstoffhydratbilanz ist bei dem Sinken der Appetenz vor dem Koma, der Abnahme der Urinsekretion in ihm leider für gewöhnlich unmöglich. Auch die wichtigen Verhältnisse der Ketonurie sind nur bei den spärlichen Genesenen oder an den sich mehrere Tage hinziehenden Fällen festgestellt. Da zeigt sich ein sprunghaftes Ansteigen der Oxybuttersäure von 40—50 *g* auf 100 *g* in leichten und 150 *g* in schweren Fällen (*Magnus-Levy*[192], *Mohr*[194], *Joslin*[195], *Grube*[196]). Für gewöhnlich bleiben diese Säuremengen, weil die Urinsekretion unzureichend wird, im Organismus. Ich habe in einer Leiche 100—150 *g* nachweisen können. Diese Menge genügt vollauf, um die Organe säurezuvergiften.

Die Blutalkalescenz, die, titrimetrisch und am Kohlensäuregehalt gemessen, vor dem Koma normal war, sinkt mit dem Vorschreiten des Komas rapid ab, der Kohlensäuregehalt fällt von 40 auf 15% und weniger (*Minkowski*[197], *Kraus*[198]), die Alkalescenz bei titrimetrischer Bestimmung von 360 auf 140 *mg* Na OH auf 100 cm^3 Blut (*Magnus-Levy*).

Gegen die von der *Naunyn*schen Schule (*Stadelmann*, *Minkowski*, *Magnus-Levy*) aufgebaute Lehre, daß das Koma eine Vergiftung mit organischen Säuren sei, durchaus analog der experimentellen Vergiftung mit Salzsäure beim Kaninchen, sind eine Reihe von Bedenken erhoben worden. Der Einwand, daß es nicht zu einer Säuerung im physikalisch-chemischen Sinne käme, mit Überwiegen der H-Ionen (*Benedikt*[199]), ist belanglos, da dies nie behauptet wurde und aus den gefundenen Zahlen auch nicht herausgelesen werden kann. Auch daß es vielleicht noch andere Formen von Säurekoma mit tiefer Atmung gibt, nimmt der Eigenart des Coma diabeticum und seiner Erklärung nicht ihr Recht. Die Acidosis bei diesen ist qualitativ und quantitativ ganz verschieden und vielleicht auch enger lokalisiert, auf einzelne Organe beschränkt. — Im Gegensatz zur *Naunyn*schen Schule, die der Oxybuttersäure und Acetessigsäure nur die allgemeine Säurewirkung, aber keinen specifischen Charakter zuerkennt, hält *v. Noorden* auch das neutralisierte Salz der Oxybuttersäure für nicht ganz ungiftig, was ich aus *Wilburs*[200] Versuchen nicht herauslesen kann. Neuerdings haben *Marx*[201] und *Ehrmann*[202] auf die schon von *Binz* hervorgehobene narkotisierende Wirkung des buttersauren Natrons hingewiesen, und mit großen Dosen dieses Salzes (3·5 Natronsalz pro Kilo) bei jungen Hunden und Kaninchen schnell vorübergehende Bewußtlosigkeit hervorgebracht; sie deuten an, daß diese specifische Wirkung des buttersauren Salzes neben der unspecifischen Säurewirkung der Oxybuttersäure im Koma der Zuckerkranken eine Rolle spielen könne. Diese Anschauung könnte sich

darauf berufen, daß ja die Buttersäure als obligate Vorstufe der Oxybuttersäure in sehr großen Mengen während der Vergiftung gebildet würde. Aber anscheinend geht ihre Umbildung in Oxybuttersäure äußerst schnell vor sich. Ich habe auf 40—50 *g* der letzteren nie mehr als $^1/_2$ *g* flüchtiger Fettsäuren (Ameisen-, Essig- und Buttersäure) im unzersetzten Harn gefunden. Es scheint somit, daß eine Anhäufung von buttersaurem Natron in genügenden Mengen im Körper nicht stattfindet.

Was immer wieder für die unspecifische Säurewirkung als Ursache des Komas spricht, ist die belebende Wirkung der Natronzufuhr, speziell der intravenösen, ganz analog zum Tierexperiment. Sind auch nur wenig vorgeschrittene Fälle durch Natronzufuhr wirklich geheilt (*Naunyn, Magnus-Levy, Grube* u. s. w.), so ist doch die unmittelbare Wirkung auf Koma und Dyspnöe in den leichteren Fällen zauberhaft, und selbst in den tödlich endigenden, wenigstens für einige Zeit, deutlich genug. Noch während des Einfließens der alkalischen Lösung bessert sich die Atmung, wird das Bewußtsein heller u. s. w. Auch die Komacylinder verschwinden, wenn der Harn alkalisch wird. Daß die Natronzufuhr doch bei den meisten vorgeschrittenen Fällen versagt, liegt daran, daß die enorme Säurebildung fortdauert und selbst durch Mengen von 100—150 *g* Natronbicarbonat, wie in einem 3 Tage dauernden Fall von *Joslin*, nicht überkompensiert werden kann. In manchen Fällen erweist sich auch, nachdem die Gefahr der Säurevergiftung vorüber ist, das Herz zu schwach, und die Krankheit endigt mit einem Herzkollaps.

Von dem Coma dyspnoicum wohl zu trennen und nicht specifisch sind andere mit Bewußtseinsverlust einhergehende Todesarten beim Diabetes, das Coma uraemicum, das bei Gehirnapoplexie und Thrombose und der Herzkollaps. Das Fehlen der besonderen Dyspnöe macht ihre Unterscheidung bei einiger Aufmerksamkeit leicht.

8. Bewegungsorgane.

Muskelschwäche tritt oft schon in den allerersten Anfängen des Diabetes bei noch mäßiger Glykosurie auf, wenn Ernährung und Gewicht kaum noch eine Einbuße erfahren haben. Es ist manchmal das erste Symptom, das die männlichen Kranken zum Arzte treibt, oder das einzige, das sie zugeben, wenn der Diabetes zufällig entdeckt wird. Auch das weist wiederum darauf hin, daß nicht allein der Zuckerverlust oder die Überladung der Gewebe mit Zucker Ursache der Schwäche ist*. Freilich bessert sie sich mit diätetischer Behandlung bald. Ihre Zunahme in den späteren Jahren und bei der Abmagerung im schweren Diabetes bedarf keiner Erklärung. Doch kann die Muskelkraft, wie das *Naunyn* von einem Förster mit sehr schwerem Diabetes berichtet, verhältnismäßig gut bleiben, wenn der Beruf zu viel gleichmäßiger Bewegung im Freien führt. Auch ich habe den Eindruck gewonnen, daß die Arbeiter meiner

---

* Mit *Frerichs* muß man es unentschieden lassen, ob die Muskelschwäche auf einer chemischen Alteration, auf gestörtem Stoffwechsel der Muskeln oder aber der Nerven beruht.

Poliklinik sich bei gleich schwerem Diabetes körperlich rüstiger fühlen als die Wohlhabenden.

Über Paresen und Paralysen im Gefolge von Neuritis s. S. 54.

Frerichs[203] hat bei schwerem Diabetes einige Male die Knochen abnorm leicht gefunden. Diese Atrophie kann nicht auf Inaktivität und nicht auf die allgemeine Abmagerung zurückgeführt werden, da sie bei anderen konsumierenden Krankheiten, wie Lungenschwindsucht, nicht in dem Maße beobachtet wird (vielleicht nicht untersucht worden ist). Sie steht im Zusammenhang mit der Acidosis. Im Stoffwechsel finden sie ihren Ausdruck in dem Kalk- und Magnesiaverlust in gewissen Perioden des schweren Diabetes. Die relative Aschenzusammensetzung der festen Knochensubstanz bleibt dabei unverändert.

Die Folge jeder Knochenatrophie ist eine erhöhte Knochenbrüchigkeit (*Verneuil*[204]) und eine schlechte Knochenheilung bei Brüchen, die *Naunyn* ohne Quellenangabe vermerkt; doch ist sie offenbar selten, weil jene Atrophie wahrscheinlich nur die Patienten mit schwerem Diabetes und starker Acidose befällt, und diese gleich anderen Schwerkranken Unfällen weniger ausgesetzt sind als Gesunde.

9. Auge[205–208].

Die Augenerkrankungen geben, nach ihrer Häufigkeit geordnet, folgende Reihe: Katarakt, Sehnervenerkrankungen, Retinalerkrankungen, Amblyopien ohne erkennbaren Befund, Paresen der äußeren und inneren Augenmuskeln, Iritis und Chorioiditis, Glaskörpertrübungen u. s. w. (*Schmidt-Rimpler*[205]). *v. Noorden*[206] stellt die Retinitis als häufigste Affektion an die Spitze dieser Reihe.

Der stets doppelseitige Katarakt junger Diabetiker ist von der Stoffwechselstörung direkt abhängig; auch für jenen der älteren Leute, der im übrigen klinisch und anatomisch nicht von dem gewöhnlichen abweicht, nimmt *Hirschberg* eine diabetische Grundlage an, da sich Anfangsstadien unter diätetischer Behandlung bessern sollen. Ob der Katarakt älterer Leute bei Diabetes häufiger ist als ohne ihn, geht aus den Statistiken nicht sicher hervor. Sie sind von verschiedenen Autoren an ungleichem Material aufgenommen. Die Ursache der diabetischen Linsentrübung ist sicher nicht die Aufnahme von Zucker in die Linsen, da neben zuckerhaltigen auch zuckerfreie Linsen vorkommen; auch nicht eine Wasserentziehung durch stärkeren Zuckergehalt der umgebenden Flüssigkeiten; sie kommt eben auch bei niedriger Zuckerausscheidung vor. Technisch gibt die Staroperation durchaus gute Resultate.

Die Retinitis bei Diabetischen zeigt ähnlich der albuminurischen frische und ältere Blutungen verschiedener Gestalt und daneben ihre Spätfolgen, die weißen Flecke. Nach *Hirschberg*[207] ist sie durch Nichtbeteiligung der Papille und der angrenzenden Partien oft, aber nicht immer, von der nephritischen unterschieden. *Schmidt-Rimpler* stimmt ihm bei. Die Retinalblutungen wird man wohl hauptsächlich auf die Arteriosklerose zu beziehen haben. Da Blutungen aber auch, wenngleich seltener, bei jüngeren Zucker-

kranken vorkommen, so wird man, obigen Zusammenhang als richtig vorausgesetzt oder nachgewiesen, darin eine Stütze für die Anschauung finden können, daß eben die diabetische Stoffwechselstörung die Arteriosklerose begünstige.

Die nicht seltenen Störungen der Augenmuskulatur werden von *Naunyn*[208] und *v. Noorden* übereinstimmend für peripheren Ursprungs erklärt und ihre schnelle Besserung bei der Entzuckerung betont. Asymmetrische und symmetrische Hemianopsien, natürlich centralen Ursprungs, sind nach persönlicher Mitteilung *W. Mühsams* aus *Hirschbergs* Poliklinik bei Diabetischen nicht ganz selten.

Dem Mangel einer systematischen und bewußt aufgenommenen Statistik hat *v. Noorden* durch sorgfältige Ermittlungen abzuhelfen gesucht. Bei etwa 500 Patienten einer kontinuierlichen Reihe fand er die überraschende Zahl von 60% Störungen des Sehorgans, von 80% nach dem 50. Lebensjahre. Ich glaube, man kann aus diesen Zahlen mehrere Schlüsse ziehen: erstens, daß viele dieser objektiv feststellbaren Erscheinungen zurzeit keine subjektiven Störungen machen; zweitens, daß die diabetische Stoffwechselstörung allein, auch ohne Arteriosklerose und andere Schädlichkeiten, eine besonders starke ätiologische Rolle in ihrer Genese spielt. *Noorden* betont, daß die diätetische Behandlung dieser Frühstadien oft glänzende Erfolge gebe. Doch bleibt zu erwägen, ob nicht manche dieser Frühstadien, die noch keine subjektiven Symptome machen, an sich Neigung zum Stationärbleiben haben.

10. Das Gehör und die anderen Sinnesorgane.

Furunculose im äußeren Gehörgang ist nicht selten. Die Otitis der Diabetiker zeichnet sich nach den Angaben der Ohrenärzte durch Neigung zu profuser Eiterung und zu starker Beteiligung des Felsenbeines aus. Dabei finden umfangreiche Einschmelzungen statt. Die Operation gibt gute Erfolge.

Störungen des Geruchs und Geschmacks spielen quantitativ und qualitativ keine hervorragende Rolle im Diabetes.

VII. Theoretisches.

Ebenso wie seit 40 Jahren stehen noch heute zwei Ansichten zur Diskussion:

1. Der Körper hat die Fähigkeit eingebüßt, den Zucker zu verbrennen, oder richtiger, ihn zu verwerten (mangelhafte Spaltung und Oxydation). Dieser Verlust des Verwertungsvermögens braucht auch in schweren Fällen kein vollständiger zu sein.

2. Der Zuckerverlust ist die Folge „vermehrter Zuckerbildung“, der zufolge der Körper mehr Zucker erhält, als er jeweils verarbeiten kann. Der Ausdruck „vermehrte Zuckerbildung“ wäre heute zu ersetzen durch „beschleunigte Zucker l i e f e r u n g und Neubildung“, oder mit *v. Noorden*, „gesteigerten Zufluß von Zucker“; handelt es sich ja bei dem Zufluß von präformierten Kohlenhydraten aus dem Darm nicht eigentlich um eine vermehrte B i l d u n g.

Von vornherein ist zuzugeben, daß beschleunigter Zuckerzufluß gewisse Glykosurieformen und Diabetesfälle durchaus genügend erklären kann, so die Glykosurie nach der Piqûre und manchen Vergiftungen und analoge leichte Diabetesfälle, z. B. nach Traumen und Gehirnkrankheiten, weiterhin leichte Formen von Diabetes überhaupt.

Eine beschleunigte Zuckerlieferung und vielleicht auch eine stärkere Zuckerbildung aus Eiweiß u. s. w. ist anscheinend auch im schweren Diabetes vorhanden, doch fragt sich, ob sie hier nicht zum großen Teil sekundär ist, ob hier nicht vor allem die Verwertung des Zuckers gestört ist. Die Entscheidung dieser Frage kann nur an den Fällen mit schwerster Stoffwechselstörung angestrebt werden, d. h. an solchen mit maximalem Pankreasdiabetes und an Fällen von menschlichem Diabetes mit analogen Zuckerverlusten. Mit der Bejahung einer Störung der Zuckerverwertung würde freilich auch im Sinne der Stoffwechselstörung die Einheitlichkeit des Diabetes verneint werden, wie ja die Einheit auch in pathogenetischem Sinne angesichts der Mehrzahl der Diabetes verursachenden Organe nicht aufrecht zu erhalten ist.

Auf vier verschiedenen Wegen hat man im Laufe der letzten Zeit das Vorhandensein einer Zuckerverwertung im schwersten Diabetes zu beweisen versucht.

1. Im Pankreasdiabetes soll nach *Heinsheimer*[209] und *Mohr*[210] die Zuckerausscheidung bei Muskelarbeit sinken. Allein nach *Seo*[211] ist das nicht der Fall, sobald das Pankreas wirklich vollständig ausgerottet ist. Auch in vielen Fällen von vorgeschrittenem Diabetes beim Menschen sinkt die Zucker ausscheidung dabei nicht (vgl. S. 24).

2. Im Pankreasdiabetes soll nach *Kaufmann*[212] der Zuckergehalt des Blutes sinken, wenn außer dem Zuckerabfluß durch die Nieren auch der Zufluß von Zucker aus der Leber aufgehoben ist (Unterbindung der Aorta und Vena cava oberhalb des Zwerchfells). Dagegen fand *Hédon*[213] bei genau der gleichen Versuchsanordnung durchaus keine Abnahme des Zuckers.

3. Im schweren Diabetes ist die Höhe des respiratorischen Quotienten ungefähr 0·7. Bei starker Eiweißzufuhr soll er nun nach *Mohr*[210] zunächst wesentlich tiefer sinken und später weit über diesen Wert steigen. Das soll nach *Mohr* bedeuten, daß in den Frühstunden der Verdauung reichlich Zucker aus Eiweiß gebildet und im Körper zurückbehalten wird, um in den späteren zu verbrennen. Allein die genauere Durchrechnung jener Versuche zeigt, daß die Zahlen keineswegs in diesem Sinne erklärt werden können, und sogar, daß einzelne im Widerspruch stehen mit der Größe der Zuckerausscheidung in ihnen.

4. Neuerdings haben *Porges*[214] und *Salomon*[215] gefunden, daß der respiratorische Quotient nach Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf sich der Einheit nähere, nicht nur beim gesunden, sondern ebenso auch beim pankreasdiabetischen Tier. Nach ihrer Auffassung würden Eiweiß und Fett nur in der Leber angegriffen, d. h. für die Oxydation im Körper benutzbar gemacht.

Nach Unterbindung der Aorta und Vena cava oberhalb des Zwerchfells lebten die gesunden Tiere infolgedessen nur noch von dem dann allein verwertbaren Traubenzucker (RQ = 1·0); da die diabetischen Tiere ohne Pankreas sich genau so verhielten wie die gesunden, so verbrannten also auch sie ausschließlich Traubenzucker.

Gegen die Deutung dieser Respirationsversuche am „sterbenden Halbtier" sind manche Bedenken zu erheben. Wichtiger ist, daß die Ergebnisse und Zahlen von *Porges* und *Salomon* schon nach kurzem von *Rolly*[216] und von *Fischler* und *Gräfe*[217] durchaus bestritten worden sind.

Das Vorhandensein einer Zuckerverbrennung im schweren Diabetes in größerem Umfange hat sich bisher nicht direkt beweisen lassen. Somit ist zu erörtern, ob die Konsequenzen der Lehre, wonach der Diabetes nur auf gesteigertem Zuckerzufluß beruht, mit der allgemeinen Stoffwechsellehre und gewissen Tatsachen des Diabetes vereinbar ist.

v. Noorden hat die Konsequenzen dieser Lehre am folgerichtigsten und schärfsten gezogen. Ist die Zuckerverwertung nicht gestört, so muß offenbar trotz der Zuckerverluste immer noch eine reichliche Bildung und Verbrennug von Zucker stattfinden. *v. Noorden*[218] sagt unter dieser Voraussetzung richtig, „daß der tatsächliche Verbrauch von Zucker unendlich" (d. h. also doch mehrfach) „größer sei als der Zuckerverlust". Das bedeutet und verlangt, daß außer dem neugebildeten Zucker aus Eiweiß, der im Harn verloren geht, noch weitere große Mengen aus (Eiweiß und) Fett gebildet werden. Ungestörte Zuckerverwertung im Diabetes setzt unbedingt umfangreiche Zuckerbildung aus Fett voraus, und diese Zuckerbildung soll nach *v. Noorden* in der Leber erfolgen.

Dann aber ergibt sich die Frage, warum dieser „Fettzucker" im Gegensatz zum Eiweißzucker nie oder doch nur in seltenen Fällen in den Harn übertritt. Nach *v. Noorden* geschähe dieses, weil der Fettzucker im Gegensatz zum Eiweißzucker stets nur nach dem jeweiligen Bedarf gebildet und ohne Überstürzung aus der Leber dem Blute zugeführt würde. Aber auch für den Eiweißzucker läßt sich die angebliche Überstürzung der Bildung und des Einströmens in das Blut in gewissen Fällen widerlegen. Wenn ein hungernder pankreasdiabetischer Hund 14 Tage bei einem Umsatz von 10 *g* Stickstoff täglich 20 *g* Zucker ausscheidet (Beispiele bei *Lüthje*), so verteilt sich diese absolut recht geringe Zuckerbildung aus Eiweiß im Hunger gleichmäßig und in kleinsten Beträgen über den ganzen Tag; sie bleibt im ganzen, wie in jeder Minute, stark hinter der im Sinne der obigen Lehre zu postulierenden, ebenfalls gleichmäßigen Zuckerbildung aus Fett zurück: hier mußte also der „Eiweißzucker" genau so gut angegriffen und verwertet werden wie der „Fettzucker".

Beruht aber die Verwertung des angeblichen Fettzuckers etwa darauf, daß er am Orte des Verbrauches, etwa in den Muskeln u. s. w. entstünde oder

auf anderen Gründen, dann würde das wiederum bedeuten, daß eben der Zucker aus präformierten Kohlenhydraten und auch der aus Eiweiß schlechter oder nicht verwertbar sei*, daß also an irgend einem Orte eine „Störung der Oxydation“ vorläge.

Ein weiteres Argument für die erschwerte Verwertung des Traubenzuckers liegt in der von *Minkowski*[220] gefundenen Tatsache, daß im schweren Diabetes jede beliebige eingeführte Traubenzuckermenge so gut wie restlos ausgeschieden wird. Für den Organismus mit ungestörter Verwertung gilt der Grundsatz, daß bei Angebot eines leicht verwertbaren Materiales (Zucker und Eiweiß) auch dessen Verwertung steigt. Wenngleich infolge des beschleunigten Eintrittes des Zuckers ins Blut ein großer Teil durch die Nieren abfließt, so müßten doch die Gewebe aus dem zucker r e i c h e r e n Blut wenigstens einen Teil des Zuckers an sich reißen und verwerten. Daß das nicht der Fall ist, ist mit der Lehre von der überstürzten Zuckerlieferung nicht zu vereinbaren. Auch beim zuckerkranken Menschen ist eine ganze Reihe von Fällen bekannt, wo Zuckerzulagen so gut wie restlos ausgeschieden worden sind (Zusammenstellung bei *Magnus-Levy*[221]).

Eine definitive Entscheidung zwischen den beiden Lehren, dem „beschleunigten Zuckerzufluß“ und der mangelhaften Verwertbarkeit des Zuckers als Ursache der Glykosurie ist auch heute noch nicht möglich. Nach meiner Meinung ist die letztere Annahme, wenigstens für den schweren Diabetes, heute noch nicht entbehrlich. Die Erschwerung der Verwertung des Traubenzuckers durch die Zellen braucht aber die v ö l l i g e A u f h e b u n g dieser Funktion nicht zu bedeuten. Das wird schon durch den Pankreasdiabetes der Vögel nahegelegt, bei dem ja doch kein oder nur wenig Zucker ausgeschieden wird. Man muß auch die Möglichkeit zugeben, daß noch gewisse Zuckermengen im Organismus außer dem verloren gehenden Zucker entstehen und verbrennen.

---

* Es läßt sich beim gesunden Tier ein Zustand nachweisen, bei dem die Zuckerlieferung jeweils mindestens so groß oder sogar größer ist, als die maximale Zuckerlieferung beim diabetischen, kohlenhydratfrei ernährten Tiere. Die größte bei diesem mögliche Zuckerbildung wäre offenbar die, wenn sämtliches verbranntes Eiweiß und Fett zuerst in Zucker verwandelt worden wäre, daß also der gesamte Energiebedarf auf Kosten von intermediär entstandenem Traubenzucker geschähe. Eine ebensolche Überschüttung des Blutes mit Zucker findet aber beim gesunden Tiere statt, wenn es mit überschüssigen Mengen von Stärke gemästet wird. Wachsende Schweine von *Meißl*[219] verzehrten 4 Wochen regelmäßig in Reis mehr als das Doppelte an Stärke als sie überhaupt verbrauchten, nichtwachsende Schweine etwa 140% ihres Umsatzes. Bei dieser andauernden Mästung sind aber alle Organe (die Leber, die Muskeln u. s. w.) so mit Glykogen überfüllt, daß sie das aus dem Darm zuströmende Kohlenhydrat nicht mehr speichern können, dieses also dauernd dem Blute zufließt. Die Zuckerlieferung ins Blut ist also hier im Durchschnitt des ganzen Tages und namentlich auf der Höhe der Verdauung sicher größer, als je im Diabetes. Dennoch findet keine Glykosurie statt. Offenbar deswegen, weil bei dem reichen Zuckergehalt der Säfte alsbald die Umwandlung zu Fett stattfindet. Diese bliebe offenbar beim Diabetes aus (wobei dann freilich das Unnütze des Kreisprozesses: Bildung von Zucker aus Fett und wieder Rückbildung zu Fett, in die Augen spränge). Dies Ausbleiben der Umbildung von Zucker in Fett würde aber wiederum eine erschwerte Verwertung (bzw. Spaltbarkeit) des Zuckers gegenüber der Norm bedeuten

Darauf weisen die Verhältnisse im Phlorrhizindiabetes hin; hier beruht die Zuckerausscheidung ausschließlich auf einer aktiven Tätigkeit der Nieren, eine Störung des Verwertungsvermögens wird von keiner Seite angenommen. So muß hier, wo ja doch im Blut noch stets Zucker vorhanden ist, offenbar noch Zucker verbrannt werden, d. h. mehr gebildet sein, als ausgeschieden ist. Die Anhänger der Lehre, wonach die Verwertung des Zuckers im Diabetes nicht gestört sei, könnten gerade aus den Verhältnissen im Phlorrhizindiabetes gewisse Stützen für ihre Anschauung herleiten.

VIII. Behandlung des Diabetes.

Noch immer ist die symptomatische Therapie des Diabetes, die diätetische, Mittelpunkt aller Maßnahmen. Die ätiologische Behandlung kommt nur in seltenen Fällen von Syphilis in Frage. Mann kann sie, und dann mit energischen Kuren, versuchen, wenn sichere oder sehr wahrscheinliche syphilitische Erkrankungen an Gehirn, Leber oder Pankreas vorhanden sind und ein zeitlicher Zusammenhang zwischen diesen Affektionen und dem Diabetes naheliegt. Das sind seltene Fälle.

Das Suchen nach wirksamen Pankreaspräparaten ist bisher erfolglos geblieben. Auch in *Zülzers*[222] neuen Versuchen ist die eventuelle Abnahme der Zuckerausscheidung nach Einspritzung von Pankreasextrakten häufig mit schweren Störungen, wie Schüttelfrost u. s. w., erkauft worden; ihre klinische Anwendung verbietet sich vorläufig, wie ja auch selbst theoretisch die geringe Abnahme des Zuckers in jenen Versuchen nicht mit Sicherheit Vorhandensein und Wirksamkeit des gesuchten Pankreashormons beweist.

Diätetische Behandlung.

Enthaltung von Kohlenhydraten macht den Diabetiker nicht nur vorübergehend zuckerfrei, sondern erhöht seine Toleranz für die Folge. Diese Erstarkung einer Funktion durch Schonung ist ein Analogon zu vielen anderen Erfahrungen der Pathologie; ohne sie erklären zu können, machen wir von ihr Gebrauch als von dem Angelpunkt der Therapie.

Ich stelle die strenge Diät in den Mittelpunkt der Darstellung. Wer ihre Durchführung versteht, beherrscht auch die Behandlung der leichten Fälle mit Zugabe von Kohlenhydraten. Die strenge Kost besteht aus „Fleisch" sämtlicher Tiere, Eiern, Milch, Käse als Eiweißträgern, Fett, Alkohol und kleinen Mengen grüner Vegetabilien. Auch ohne letztere ist die Kost nicht ganz kohlenhydratfrei, da ja sämtliche tierischen Nahrungsmittel kleine Mengen Glykogen und Zucker enthalten. Diese pflegen wir in der gewöhnlichen Überschlagsrechnung der Einnahme nicht zu buchen (bei genaueren Berechnungen über die Herkunft des Harnzuckers müssen sie berücksichtigt werden). Die etwas größeren Mengen in Gemüsen geben wir aus besonderen Gründen.

Eiweißträger und Eiweißmenge. Beschränkung der Eiweißzufuhr ist im Gegensatz zu den großen Fleischrationen früherer Zeiten das Gebot von heute,

500 *g* Fleisch, zubereitet gewogen, die Menge, die nicht überschritten werden sollte (*Naunyn*). In diese Ration sind einzurechnen alle Fleischderivate, wie Wurst u. s. w., ferner Käse und Eier, die ersteren nach ihrem Gewicht, jedes Ei (mit 6 *g* Eiweiß) gleich 20 *g* Fleisch. Von Fisch und von Geflügel mit Knochen kann im allgemeinen 150 *g* gleich 100 *g* Fleisch gesetzt werden. In jenen 500 *g* Fleisch sind etwa 130—140 *g* Eiweiß enthalten. Diese Menge übersteigt, auch bei Enthaltung von Brot, das Bedürfnis vieler Patienten. Bei schwieriger Entzuckerung muß, wenigstens vorübergehend, auf kleine Rationen zurückgegangen werden; doch ist es sehr schwer, mit den von *Naunyn* geforderten 250 *g* Fleisch Männer satt zu machen. Hier spielt die Disziplinierung zu dem „manger le moins possible" von *Bouchardat*, die Adaptierung des Darms an geringe Füllung, das Ertragen der Hungergefühle in den ersten Zeiten eine wichtige Rolle, die bei den Wohllebern der besitzenden Klassen weit schwieriger ist als bei den Ärmeren.

Große Eiweißration	Eiweiß	Knappe Eiweißration	Eiweiß
250 *g* Fleisch	75 *g*	100 *g* Fleisch	25 *g*
100 „ Aufschnitt	20 „	75 „ Aufschnitt etc.	18 „
50 „ Käse	15 „	25 „ Käse	8 „
5 Eier = 100 *g* Fleisch	30 „	4 Eier	24 „
500 *g* „Fleisch"	140 *g*	280 *g* „Fleisch"	75 *g*

Fette. Die Garantie der nötigen Fettmenge (150—200 *g*) und ihre dauernde Beibringung in annehmbarer Form ist das schwierigste Problem in der brotlosen Diät. Neben der eisernen Ration von 100—125 *g* Butter, von der ein sehr großer Teil für das Gemüse zu verwenden ist, ist das nötige Fett etwa in folgenden Nahrungsmitteln enthalten.

	Fett		Fett
250 *g* Fleisch, mäßig fett	25 *g*	100 *g* Fleisch	10 *g*
100 „ Aufschnitt	20 „	100 „ Aufschnitt (Wurst etc.)	20 „
50 „ Käse	15 „	25 „ Käse	8 „
5 Eier	25 „	4 Eier	20 „
100 *g* Butter	85 „	100 *g* Butter	85 „
	170 *g*	30 „ Speck	25 „
			168 *g*

ferner Öl zu Salat 10 *g*; 100 *g* Sahne = 30 *g* Fett.

Alle Fette sind calorisch gleichwertig; ein Teil der Butter kann, namentlich bei ärmeren Patienten, durch Öl (3—5mal ein Eßlöffel à 10 *g*) ersetzt werden. — Ganz reiner Speck enthält 90% Fett, durchwachsener weniger, Rahm Nr. 1 (Schlagsahne) 30%. Die meisten Kranken aber nehmen oder erhalten bloß die gewöhnliche Kaffeesahne, die nur mit etwa 12% Fett anzusetzen ist. Auch die in den großen Werken enthaltenen Angaben von

30–40% Fett für Schinken, fettes Schweine-, Gänse- oder Hammelfleisch gelten nur für Stücke mit großen daranhängenden Fettmassen, wie sie nur gelegentlich genossen werden; in eine Überschlagsrechnung sind sie mit niedrigeren Werten einzusetzen.

Der Alkohol. Für seine Verwendung bei der strengen Ernährung sprechen vier Gründe. 1. Er ist ein vollwertiges Brennmittel (1 *g* gleich 7·1 Calorien), das bis auf kleine Mengen verbrennt und andere Stoffe erspart. 35 *g* in einer halben Flasche Wein liefern 250 Calorien und ersparen 27 *g* Fett, eine bei der Schwierigkeit der Fettzufuhr schon recht wesentliche Menge. 2. Sein Genuß erleichtert die Aufnahme größerer Fettmengen. 3. Er wirkt, wenn auch in beschränktem Maße, der Ketonurie entgegen. 4. Er spielt als Nervinum und Tonicum für Herz, Nerven und den Gesamtzustand bei der einseitigen Kost eine noch größere Rolle als anderwärts.

Diesen Vorzügen gegenüber fallen alle theoretischen Einwendungen fort. Alkoholgewöhnten Männern ist bei strenger Kost eine halbe Flasche Rot- oder Weißwein (Arbeitern 100 *g* Nordhäuser u. s. w.) mit 35 *g* Alkohol ohneweiters zuzubilligen; oft kann und muß über diese noch mäßige Menge hinausgegangen werden. Abstinenten Frauen ist Wein nur in kleineren Mengen bei Schwächezuständen u. s. w. aufzudrängen. Im leichten Diabetes mit großer Kohlenhydrattoleranz ist der Alkohol als Nährstoff zwar entbehrlich, doch wird man vielen Kranken, besonders älteren Männern, das gewohnte Glas Wein aus den unter 4 angeführten Gründen in mäßigen Mengen und nicht konzentrierter Form weiter zu geben haben.

Gemüse, Salate, Obst. Das gegenüber dem Nährwert große Volum füllt den Magen, sie wirken als Darmfeger, sie gestatten die Unterbringung von viel Fett. Die in ihnen enthaltenen Kohlenhydrate geben anscheinend geringere Glykosurie, als äquivalente Mengen von Stärke im Brot, zum Teil wegen ihrer Art und Mischung (Lävulose und deren Muttersubstanzen; Inosit in Bohnen u. s. w. ist kein Kohlenhydrat!), zum Teil infolge ihrer Vergärung. Ein Teil davon wird wohl auch in den groben Cellulosestücken unresorbiert wieder aus dem Darm ausgestoßen (Pilze!). Etwa 200 *g* Gemüse (mit viel Butter, vor dem Fleisch zu genießen) und 100 *g* Salat gehören zur Standardkost. In vielen Fällen und namentlich bei geringer Toleranz für Brot müssen diese Mengen wesentlich erhöht werden.

Der Kohlenhydratgehalt der hier zulässigen Vegetabilien (bis 6 und 8%) wechselt nicht nur mit deren Art, mit der Jahreszeit, der Zubereitung (das Weggießen des ersten Kochwassers, des Saftes von Früchten entzieht einen Teil der Kohlenhydrate). Will man nicht bei der Berechnung der Bilanz jedesmal auf die, im ganzen doch recht zweifelhaften Werte der Tabellen zurückgehen, so empfehle ich, sie im rohen Überschlag mit etwa 4% Kohlenhydrat einzusetzen. Es würde also bedeuten: Einfuhr von 50 (plus 8) Kohlenhydraten, daß 50 *g* Stärke in Brot, Milch, Kartoffeln u. s. w. gegeben wurden, und daneben (8 *g*) in 200 *g* Gemüse.

Auch bei der Behandlung des leichten Diabetes ist es durchaus notwendig, die hier geschilderte strenge Diät als „Standardkost“ dem Patienten aufzugeben, und die möglichen Brotgaben u. s. w. als „Zulagen“, als Nebenkost zu bezeichnen.

Feststellung der Toleranzgrenze und der Form des Diabetes.

Durchführung der Entzuckerung. Rasche und vollständige Entziehung der Kohlenhydrate oder langsames, tastendes Vorgehen stehen zur Wahl. Sofortige Entziehung aller Kohlenhydrate führt am schnellsten zum Ziel. In Fällen, wo eine ganz leichte Form des Diabetes nach der Kleinheit der Zuckerausscheidung, dem Fehlen jeder Acidosis und gutem Ernährungszustand sicher ist, bin ich fast stets so vorgegangen. Der schnelle Erfolg macht den Patienten zu weiterem Ausharren willig. Die notwendige Änderung der Lebensgewohnheiten vollzieht sich in dieser brüsken Form oft viel leichter, als wenn Wochen mit der allmählichen Entziehung der Kohlenhydrate vergehen.

Für die etwas schwereren und alle von vornherein nicht genau zu beurteilenden Fälle, und somit für den Arzt ohne besonders eingehende Erfahrung gilt folgendes Verfahren: strenge Kost mit 100 oder 75 *g* Brot (60—45 *g* Kohlenhydrate) 3—4 Tage. Auch im schweren Diabetes läuft man hier noch keine Gefahr. Drei Möglichkeiten liegen vor: 1. Der Zucker verschwindet sofort (allerleichteste Fälle), die diagnostische Aufgabe und der erste Teil der therapeutischen ist erledigt. 2. Die Ausscheidung sinkt auf 10—20 *g* Zucker, Acidosis tritt nicht oder nur in Spuren auf (leichte Fälle). Im Interesse des Zeitgewinns und der Erziehung der Kranken läßt man jetzt alle Kohlenhydrate (außer denen der Vegetabilien) fort, und verfährt wie oben. Dabei schwindet der Zucker schnell; werden noch nach 3, 4 Tagen Zuckerspuren (1—2 *g*) ausgeschieden, so beseitigt eintägige Fleischbeschränkung oder -entziehung sie meist prompt. 3. Die Zuckerausscheidung kommt der Einfuhr (45—60 *g*) nahe oder übertrifft sie. Die Reaktion auf Acetonkörper fällt stark aus. In diesen Fällen geht man mit etwa zwei Sprüngen über 60 und 30 *g* Brot in längstens einer Woche zur völligen Kohlenhydratentziehung über.

In allen Fällen ist bei strenger Kost zur Verhütung eines Komas Natron zu geben, bei leichteren Fällen 20 *g*, in schweren 30 oder 40 *g*.

Die Durchführung der Entzuckerung in mittelschweren und schweren Fällen erfordert fast ausnahmslos die Unterbringung und Überwachung in einer Anstalt. Selbst in scheinbar recht schweren Fällen von noch nicht zu langer Dauer gelingt die Entzuckerung oft noch nach Wochen und Monaten strenger Kost, und wird diese auf lange Zeit gut vertragen. Herabgehen mit der Fleischzufuhr auf 300 und 250 *g*, eintägiges Hungern, Einschieben von Gemüsetagen läßt allmählich die Zuckermenge sinken. Die Einführung der Kohlenhydratkuren (s. w. u.) hat für manche schweren Diabetiker die Aufgabe wesentlich erleichtert, aber nicht für alle.

Hunger und Gemüsetage. 24stündiges Hungern bei reichlicher Zufuhr von Getränken (Tee, Wein, Limonade, Brühen u. s. w,) verringert eine hart-

näckige Glykosurie oder bringt sie zum Verschwinden (*Naunyn*). Fasttage dürfen nicht öfter als alle 8—10 Tage eingeschaltet werden und sind bei sehr heruntergekommenen Patienten zu vermeiden. Ihr Erfolg beruht auf der Einschränkung des Eiweißumsatzes. Der mäßige Eiweißverlust vom Körper wird schnell wieder eingebracht (s. S. 18). Gegenüber den Hungertagen haben die von *v. Noorden* eingeführten Gemüsetage den Vorteil, daß kein oder wenig Fett, und bei gleichzeitiger Darreichung von Eiern auch nur wenig Eiweiß vom Körper verloren geht. Ration: 3mal 250 *g* Gemüse und Salate, 4 bis 6 Eier, 100 *g* Butter und mehr, etwas Speck, 3—4 Eigelb, Kaffee, Tee, Limonade, Brühe, $^1/_2$—$^3/_4$ Flasche Wein. Solcher Gemüsetage können auch 2 oder 3 einander folgen, doch ist letzteres bei vielen Patienten außerhalb einer Anstalt nicht gut zu erreichen.

Die Rückkehr zu gemischter Kost soll nach Möglichkeit langsam geschehen. Je länger die Kohlenhydratzufuhr unter der Toleranzgrenze bleibt, um so besser für die Erstarkung der Assimilation. Frühestens nach einer Woche ohne Zuckerausscheidung reiche man die ersten Zulagen (100, 200 *g* Sahne in schweren Fällen, 20 *g* Brot in leichten) und steige so langsam wie möglich. Die Kohlenhydratmenge, bei der sich zum ersten Male wieder Zucker zeigt, braucht in leichten Fällen nicht schon die definitive Toleranzgrenze zu bedeuten, der Zucker kann wieder schwinden, und die Toleranz geht bei Fortgewähr der gleichen Brotmenge manchmal noch weiter in die Höhe. Öfters und in den etwas schwereren Fällen ist aber das Gegenteil der Fall, daß die Zuckerausscheidung im Verlauf der nächsten Tage und Wochen wieder steigt. Dann ist das erlaubte Maß niedriger einzustellen.

Soll der Diabetiker immer zuckerfrei gehalten werden?

Abgesehen von den ganz schweren Fällen, verbrennt jeder Diabetiker von den Kohlenhydraten, die seine Toleranzgrenze überschreiten, immer noch einen gewissen Teil. Toleranzgrenze und Assimilation sind nicht identisch. Beispiel:

Kh. in der Nahrung	Zucker im Harn	
	A.	B.
0	0	0
10	5	2
50	35	10
100	80	20

A. und B. sind beide erst bei vollständiger Kohlenhydratentziehung zuckerfrei geworden und scheiden schon bei einer Zulage von 10 *g* wieder Zucker aus. Bei weiteren Zulagen aber verbrennt A. nur einen kleinen, B. dagegen einen sehr großen Teil des Zuckers. In diesen letzteren Fällen wird also der Vorteil einer größeren Brotration mit der Ausscheidung von 20 und 25 *g* Zucker nicht zu teuer erkauft sein, solange keine Komplikationen vorhanden

sind und die Toleranz nicht sinkt. Mit einem solchen Erfolg muß sich ja der Hausarzt in jahrelanger Überwachung des Patienten häufig zufrieden geben. In jedem Falle sollten solche Patienten ein bis zwei strengere Kuren im Jahre durchmachen, und müssen es unbedingt dann, wenn irgendwelche Gefahren oder Komplikationen eintreten.

Im übrigen sollte bei jedem Diabetes, der noch nicht viele Jahre besteht, unbedingt der Versuch gemacht werden, Aglykosurie herbeizuführen und sie so lange festzuhalten, wie es möglich ist.

Recht schwer oder gar unmöglich erweist sich das bei den Patienten, die viele Jahre lang bei geringer Beschränkung große Zuckermengen ausgeschieden haben. Trotzdem die Stoffwechselstörung keinen progredienten Charakter hat, kommen doch manche unter diesen Kranken bei der Entziehung enorm herunter, erleiden schwere Verdauungsstörungen und hohe Acidosis, die nicht mehr weicht. *v. Noorden* fand das „fast ausschließlich“ bei wohllebenden Frauen der jüdischen Bevölkerung. Ebenso verhalten sich aber auch, nach meiner Erfahrung, oft Restaurateure und gut lebende, stark essende Unternehmer u. s. w. des kleinen Bürgerstandes u. a. m. Alle sie haben nicht frühzeitig genug dem Wohlleben zu entsagen vermocht und ertragen eine starke Einschränkung nur schwer.

In den ganz schweren Fällen, die auch durch monatelange Entziehung nicht zuckerfrei werden, wird man schließlich gewisse Mengen Brot (bis 100 *g*, oder Äquivalente) geben müssen, ohne doch alles und jedes Maß fahren zu lassen. Manche Patienten verhalten sich dabei noch relativ günstig, insofern sie zwar den gesamten Zucker aus der Nahrung verlieren, aber nicht ganz so viel Eiweißzucker, wie vorher bei strenger Diät. In den allerschwersten Fällen freilich, wo es sich nur noch um die Fristung des Lebens handelt, ist auch dies nicht mehr der Fall.

Solange der Diabetiker in der eigentlichen Erziehung ist, und auch später, wenn seine Toleranz gering ist, wird er sich im wesentlichen an Brot und Milch als Kohlenhydratträger zu halten haben. Bei größerer Toleranz kann er einen Teil des Brotes gegen äquivalente andere stärkehaltige Nahrungsmittel eintauschen. Auch die Kartoffel, mit Unrecht früher aus dem Kostzettel des Diabetischen und Fettleibigen gestrichen, ist dann erlaubt (60 *g* Kartoffeln = 20 *g* Brot), desgleichen wenn bei höherer Toleranz dem Verlangen nach Brot Genüge geschehen, kleine Mengen von Reis, Grieß, Erbsen, wohl auch ein Teelöffel Mehl zu Saucen u. s. w. Alle diese Stoffe aber müssen genau abgewogen und in Rechnung gestellt werden. Von Hafer- und Weizenmehl kann man in Form von Suppen oder Breien auch bei gemischter Kost etwas mehr geben, als ihren Äquivalenten entspricht (statt den ca. 17 *g* Hafer- oder Weizenmehl, die 20 *g* Brot entsprechen, 25—30 *g* Mehl). Ich habe ebenso wie *v. Noorden* und *Strauß* gesehen, daß diese Suppen (auch bei gemischter Kost) besser verwertet werden, als Brot. Von den Gemüsen erfreuen sich die inulinhaltigen, wie Schwarzwurzeln, Topinambur und die

sehr wohlschmeckenden, neuerdings aufkommenden Helianthusarten einer gewissen Beliebtheit*.

Bier bleibt auch für den leichtesten Kranken ein Feiertagsgetränk. Es verleitet mehr als andere Genußmittel zum Überschreiten des erlaubten Maßes. Auch das für unschädlich gehaltene Pilsner enthält, wie andere gute Biere, 4—5% Kohlenhydrate; $^1/_4$ *l* Bier entspricht 20 *g* Brot.

Stärkearme Brote und Brotersatz. Im allgemeinen wird man die etwas kohlenhydratärmeren schweren Brotsorten, wie Kommißbrot, Grahambrot, saure Roggenbrote mit 48—52% Stärke, gegenüber dem gewöhnlichen Roggenbrot mit 55 und dem Weizenbrot mit gegen 60% Stärke bevorzugen. Als eigentliche „Diabetikergebäcke" sollten nur solche gelten, die nicht über 25—30% Stärke enthalten. Sie schmecken noch einigermaßen nach Brot und gestatten, die Brotration zu verdoppeln (z. B. 40 *g* Bresinroggenbrot mit 28% Stärke = 20 *g* Weißbrot). Die angeblich kohlenhydratfreien Gebäcke der verschiedensten Provenienz (aus Roborat, Glidine, Casein, Mandeln, Cellulose und Fett u. s. w. bereitet), enthalten meist noch 5—10% Stärke, sie sind nur als Brotersatz zu bezeichnen. Sie leisten zu Zeiten strengster Einschränkung manchen Patienten gute Dienste; ebenso die sog. Luftbrote, die trotz eines gewissen (bis 25%) Stärkegehaltes, doch bei großem Volum und geringem Gewicht nur absolut wenig Stärke zuführen.

Im allgemeinen steht der allgemeinen Anwendung dieser und ähnlicher Waren die Abneigung vieler Patienten, der hohe Preis, die schwierige Beschaffung an kleineren Orten und die Unzuverlässigkeit der Präparate entgegen. Der Kohlenhydratgehalt ist oft wesentlich höher, als die zur fortdauernden Reklame benutzte erste Analyse angibt (*Magnus-Levy*[224]). Eine staatliche Kontrolle ist praktisch unmöglich angesichts des zersplitterten Kleinbetriebes (zahllose Firmen mit je 20—40 verschiedenen, täglich oder wöchentlich in k l e i n e n Mengen hergestellten Artikeln). Neuerdings kommen einige Firmen der von mir erhobenen Forderung fortlaufender Analysenveröffentlichung nach. Verhältnismäßig konstant und zuverlässig und relativ wohlschmeckend haben sich mir bisher erwiesen die Waren von Callard & Co. in London und Bresin in Wilmersdorf. Verläßlicher als die Kohlenhydratgebäcke in bezug auf den Kohlenhydratgehalt erscheinen mir nach meinen bisherigen Erfahrungen die Kakao- und Schokoladepräparate verschiedener Firmen, u. a. von Grötsch in Frankfurt a. M. (NB. Lävulose als Schokoladengrundlage verboten!).

Süßmittel. Statt der als nicht harmlos verlassenen Lävulose ist neuerdings das Lacton der Glucoheptonsäure (Hediosit) aufgekommen. Es geht

* Der ausreichende Beweis, daß sie bei r e g e l m ä ß i g e m Genuß als Z u k o s t zu strenger Diät wirklich besser vertragen werden als stärkehaltige Vegetabilien, steht noch aus. In *Strauß*[223] neueren Arbeiten wurde Inulin und Helianthus meist als Zulage zu Gemüse-, Eierkost gegeben, die Verhältnisse nähern sich den „Kohlenhydratkuren". — Umfangreichere Versuche, wo etwa Topinambur oder Helianthus mit Kartoffeln (für deren Ersatz sie in erster Reihe zu dienen hätten) als Beilage z u r g e w ö h n l i c h e n D i a b e t i k e r k o s t verglichen wären, fehlen.

nicht in Zucker über und kann in Dosen von 10—30 *g* täglich gegeben werden (*G. Rosenfeld*[225], *Lampé*[226]).

Saccharin (Benzolsäuresulfinid) wird vorwiegend benutzt in der Form des reinen Natriumsalzes (+ $2 H_2O$) = Krystallsaccharin oder Krystallose (450fache Süßigkeit des Rohrzuckers), oder mit einem Überschuß von Natriumbicarbonat in der Form der Saccharintabletten (110fach).

Mannit (ein Alkohol), als Grundlage für Schokolade benutzt, geht in Mannose und Glucose über (*G. Rosenfeld*) und ist somit auch nicht unbedenklich.

Kohlenhydratkuren; Haferkur[227ff.] Ihr Prinzip besteht in der Darreichung großer Mengen von Kohlenhydraten mit viel Fett bei kleiner Eiweißration. Sie enthält in der heute typischen Form 250 *g* Hafergrütze oder Flocken (2—3 Stunden langsam zu kochen) oder Hafermehl als Suppe, 200—300 *g* Butter (ein Teil davon eventuell durch Speck zu ersetzen), dazu eventuell 4—6 Eier oder auch 50—100 *g* Pflanzeneiweiß (Glidin, Roborat). Ich gebe noch 100—150 *g* grünes Gemüse oder Salat dazu; ferner Kaffee, Tee, Mineralwässer, Limonaden, $^1/_2$ Flasche Wein oder Kognak.

Die Haferkur darf nicht in Zeiten ungeregelter Kost und hoher Zuckerausscheidung eingeschaltet werden. Sie verlangt eine Vorbereitung durch eine Reihe Tage strenger Kost, eventuell mit 50 *g* Brot, und 1—2 Gemüsetage zur möglichsten Herabdrückung der Glykosurie und Glykämie; dann 2 bis 4 Hafertage und wieder 1—2 Gemüsetage; danach einige Tage strenger oder fast strenger Kost, eventuell bei guter Verträglichkeit ein zweiter und dritter ähnlicher Turnus.

Der Erfolg läßt sich keineswegs vorhersehen und muß genau kontrolliert werden. In den besten, allerdings seltenen Fällen ist die Glykosurie gleich am ersten Hafertag niedrig, bis 30 und 40 *g*, und zeigt die Tendenz zur Abnahme, so daß sie am Ende der ersten oder zweiten Haferkur nur wenige Gramm beträgt. Eine vorher stärkere Acidosis nimmt bei der reichlichen Zuckerverbrennung stark ab. In anderen Fällen ist die Glykosurie höher. Immerhin werden bei einer Ausscheidung von 60—80 *g* noch über die Hälfte von den etwa 170 *g* Stärke des Hafers verwertet, und bei weiteren Wiederholungen nimmt die Glykosurie und Acidosis ab. In beiden Fällen — und das ist das wichtige — zeigt sich die Toleranz nunmehr auch bei strenger Diät gebessert. Ich glaube, mich überzeugt zu haben, daß diese gut reagierenden Patienten die sind, deren Diabetes, trotz anscheinender Schwere überhaupt noch gut beeinflußbar ist, daß also auch durch die übliche Kohlenhydratentziehung ein ähnliches Resultat erhalten worden wäre. Damit sollen natürlich die wesentlichen Vorzüge dieser Behandlung nicht bestritten werden.

Diesen zwei Gruppen stehen andere gegenüber, wo die Zuckerausscheidung hoch ist, 100—150 *g*, ohne doch zunächst den Betrag der Einfuhr zu erreichen, wo sie dann bei Fortsetzung der Kur eher noch steigt. Acidosis und Allgemeinzustand erfahren keine merkliche Besserung. Das sind die Fälle von trostlosem Diabetes, in denen durch keinerlei Maßnahmen Reservekräfte

mobil zu machen sind. Ich finde eine Bestätigung dieser Ansicht in der Publikation solcher Fälle (*L. Blum*[233]), wo nach Verschlechterung der Krankheit die ursprünglich sehr gut vertragene Haferkur ein paar Monate später schlecht wirkte.

Die Haferkur ist angezeigt in schweren Fällen mit hoher Acidosis, deren Entzuckerung langsame Fortschritte macht, und auch in den mittelschweren oft mit Vorteil zu verwerten. Für die leichten Formen ist sie als „Kur" entbehrlich. *Blums* Aufforderung, die Weizenkur (die er der Haferkur für gleichwertig erklärt) prinzipiell als schnellste und sicherste Methode auch in leichten Fällen anzuwenden, muß aus verschiedenen Gründen abgelehnt werden. Auch hier antworten ähnlich wie beim schweren Diabetes manche Patienten, namentlich bei mangelhafter Vorbereitung, mit höherer Zuckerausscheidung, und die Toleranz für die Nachzeit ist nicht gebessert. Bei gut disziplinierten Patienten mit sehr geringer Zuckerausscheidung kann man zur Unterbrechung der gleichmäßigen Ernährung gelegentlich einen Hafertag einschieben, der von Liebhabern dieser Kost angenehm empfunden wird. Hier läßt man im Interesse einer Beschränkung der Eiweißzufuhr am besten die Eier fort.

Abgesehen von ihrer Hauptverwendung als Entzuckerungskur ist eine modifizierte Haferdarreichung angezeigt als Vorbereitung zu dringenden Operationen, bei stärkeren Verdauungsstörungen und mehr oder minder totaler Anorexie. Die allerschwersten Formen der letzteren sind freilich schon manchmal Vorboten des Komas und dann kaum beeinflußbar („Barriere" des Magendarmkanals). In allen diesen Fällen muß man sich mit viel kleineren Mengen, 150 und 100 *g* Hafer begnügen, nur wenig Butter geben, Speck vermeiden; etwas Gemüsebeigabe ist dann erwünscht.

Die Haferkur ist entgegen von *Noordens*[227] ersten Mitteilungen nicht specifisch. Auch mit geschroteter Gerste (*v. Noorden*), Weizenmehl (*Blum*[233, 234]), Roggenmehl* (*Magnus-Levy*[231]) in ähnlicher Anordnung und Mischung kann man ähnliches erreichen und wird sie bei etwaigem Widerwillen gegen Hafer benutzen können. Doch ist der Hafer im allgemeinen den anderen Mehlen überlegen, die Glykosurie bei den letzteren bei gleicher Stärkezufuhr oft um 10–20 *g*, manchmal um 40–60 *g* höher, sehr selten geringer. In weitem Abstande kommen dann die Kartoffel, die von *Mossé* schon vor der Haferkur empfohlen, bei uns nicht zu viel Anhänger gefunden haben. *Klemperers*[238] Versuche mit reinem Traubenzucker neben viel Gemüsen sind theoretisch wertvoll, aber praktisch belanglos.

Erklärung der Kohlenhydratkuren. Eine ausreichende Erklärung fehlt noch. Wir müssen davon ausgehen, daß die Haferkur den anderen Mehlkuren nur quantitativ überlegen, nicht qualitativ von ihnen verschieden ist. Gemein-

*				
	250 *g* Hafer	35 *g* Eiweiß	15 *g* Fett	167 *g* Kh.
	250 „ Weizen 250 „ Roggenmehl	25 „ „	1–2 „ „	167 „ „
	1000 „ Kartoffeln . .	20 „ „	— „ „ .	180–200 „ „

sam ist ihnen allen die Armut an animalischem Eiweiß, an Fleisch, und darauf wird von vielen Autoren die erhöhte Toleranz bezogen (vgl. die Diskussion auf d. Wiesbadener Kongr.[232]). Das wäre eine Erweiterung der Lehre *Cantani-Naunyns*, wonach bei Herabsetzung oder Ausschluß von Fleisch die Toleranz steigt. Dazu müßte aber angenommen werden, daß das Fleisch nicht nur selber Zucker liefert, sondern daß es obendrein auch die Toleranz für eingeführte Kohlenhydrate schädigt, daß es im Gegensatz zum pflanzlichen Eiweiß und zu den Eiern eine Art Giftwirkung übt. In *L. Blums*[234] Weizenmehlversuchen mit wechselnden Beigaben von Fleisch und Pflanzeneiweiß war die Zuckerausscheidung bei 250 *g* Fleisch tatsächlich um etwa 10—20 *g* höher; diese Differenz ist also doch nur so klein, daß man eine Giftwirkung im obigen Sinne nicht annehmen kann.

Die ungleiche Ausnutzung der verschiedenen Mehle kann erklärt werden durch ungleichen mechanischen und physikalischen Bau der Stärkekörner und durch die verschiedene chemische Einwirkung infolge verschiedener Vor- und Zubereitung.

Tatsächlich ist eine verschiedene Resistenz verschiedener Stärkearten gegenüber bakteriellen, enzymatischen und chemischen Einflüssen von *S. Lang*[239] und namentlich *Klotz*[235–237] festgestellt. Nach *Lipetz*[240], einem Schüler *Naunyns*, sollte die Haferstärke zu einem großen Teile im Darme vergären und so überhaupt nicht als Glucose resorbiert werden. *Klotz* hat diese Lehre ausgebaut und mit zahlreichen Experimenten zu stützen gesucht. Die Vergärung erfolgt nach ihm nur, wenn die Fleischflora des Darmes durch die Kohlenhydratflora genügend verdrängt und überwuchert würde. Das würde ermöglicht durch die darmreinigenden Gemüsetage, deren Wirkung aber bei manchen Kranken doch ausbliebe. Nach *Klotz* würde der Zucker im Darm zu Kohlenhydratsäuren (Glucon-, Glucuron-, Zuckersäure) oxydiert, die für Ernährung, Eiweißschutz und Acidosis genau so wirken wie Glucose. Die verschiedenen Stärkearten seien ungleich vergärbar, am besten die Haferstärke. — Eine so umfangreiche Oxydation im Darmlumen, in dem wir bisher fast nur Reduktionen kennen, erscheint mir nicht annehmbar, und ebenso wenig zulässig, die entscheidenden Veränderungen ausschließlich den Vorgängen im Darm kanal zuund den Körperzellen abzusprechen; doch halte ich es nicht für ausgeschlossen, daß der Zustand der Zellen der Darmwand die Zuckerverwertung im Körper durch chemische oder nervöse Regulation beeinflußt.

Andere Erklärungen befriedigen noch weniger. Es ist nicht gelungen, specifische Stoffe aus dem Haferkorn zu isolieren, die nach Art der Hormone die Zuckerverwertung fördern (*Magnus-Levy* u. s. w.); auch müßten sie dann in den ähnlich wirkenden anderen Mehlen gleichfalls zu finden sein. Auch eine Dichtung des Nierenfilters, die *v. Noorden* zur Diskussion gestellt hat, findet nicht statt. Statt einer bei den Kh-Kuren zu erwartenden Erhöhung des Zuckergehaltes im Blute findet man vielmehr meistens eine beträchtliche Abnahme (*L. Blum*[234], *Schirokauer*[241]).

Weitere „Kohlenhydratkuren“.

Donkins Milchkur. Als ausschließliche,[1] zureichende Kost (3—4 *l*) ist Milch für den Diabetiker nicht zu empfehlen, keinesfalls für längere Zeit. In Mengen von $1^1/_2$—2 *l* wird sie von manchem Diabetiker gut vertragen. Sie wirkt dann als Entziehungskur (enthält mäßig reichlich Kohlenhydrate und 900—1200 Calorien). Somit ist sie den vollernährenden Kuren mit viel Kohlenhydraten nicht zur Seite zu stellen. In diesen Mengen wende ich sie gelegentlich bei schlecht disziplinierten Frauen der leichteren Form im Anfange der Behandlung an, auch bei sehr fettleibigen Leuten mit geringer Glykosurie. Was an Erfolgen mit ausschließlicher Milchdarreichung berichtet wird, bezieht sich fast ausschließlich auf leichte Kranke und mäßige Milchmengen. In ganz schweren Fällen ist vor ausschließlichen Michkuren zu warnen. Noch weniger hat sich bei solchen die Kartoffelkur *Mosses* bewährt; sie steht hinter der Haferkur weit zurück.

Dürings[242] sog. Reiskur ist weder eine eigentliche Kohlenhydratkur im Sinne der Haferkur, noch benutzt sie ausschließlich Reis als Stärketräger. Sie ist vielmehr eine gemischte, blande und knappe Kost mit wenig Fleisch, reichlich Fett und mäßigen Mengen Kohlenhydraten. *Dürings* Erfolge beruhen offenbar auf der Bekämpfung der damals, d. h. in den Sechziger- und Siebzigerjahren üblichen enormen Überfütterung mit Fleisch, der anderwärts gezüchteten Polyphagie; „Enthaltung“ sagt er selbst, ist Erhaltung. Er hat die Disziplinierung im eigenen Sanatorium früher durchgeführt als andere.

Bewegung.

Entsprechend der auf S. 23 geschilderten Erfahrung über den günstigen Einfluß körperlicher Arbeit bei leichterem Diabetes und leidlich trainierter Muskulatur wird man je nach deren Vorhandensein zu verfahren haben. Gehen und Steigen ist und bleibt die beste Bewegung, unter anderem auch schon wegen der Gleichmäßigkeit und der gerade hier leicht möglichen Dosierung, der Vermeidung jeder Überanstrengung. Letzterer Punkt gibt das Maß und die Grenze therapeutischer Verordnung. Der Kranke darf und soll so viel Bewegung machen, als er ohne subjektive und objektive Ermüdung erträgt*. Das ist in schweren Fällen meist sehr wenig, in leichteren eine Größe, die allmählich gesteigert werden kann. Als Vorbereitung für aktive Körperbewegung hat allgemeine Körpermassage sicher einen Wert. Daß sie für sich allein die Zuckerausscheidung herabsetze, wie *Finkler*[243] behauptete, wird von

* Die unmittelbare Mehrverbrennung von Zucker durch körperliche Arbeit ist übrigens viel geringer als der tatsächliche Kraftverbrauch. 2 Stunden mäßigen Gehens bei leichter Steigung erfordern für einen Mann von 60 *kg* einen Arbeitsverbrauch entsprechend mindestens von 30—40 *g* Fett = 70—90 *g* Zucker; erspart wurde bestenfalls in den früher zitierten Versuchen von *Külz* und *v. Noorden* (s. S. 23) 20—25 *g* Zucker. Es muß also zur Leistung dieser Arbeit eine ganze Menge Fett mehr verbrannt, d. h. mehr zugeführt werden; aber dieses Plus von Fett wird tatsächlich infolge günstiger Beeinflussung der Verdauung instinktiv und ohne Beschwerden aufgenommen; im Laufe der Zeit bessert sich dann durch fortlaufende körperliche Arbeit auch die Toleranz in vielen Fällen.

Seichter[244], wohl mit Recht, bestritten. Neben Gehen und mäßigem Bergsteigen kommen die leichteren Sportarten, mit Maß betrieben, für jüngere, kräftige Leute in Betracht.

Bei sehr strengen Entzuckerungskuren, bei knapper Eiweißkost, Hunger- und Gemüsetagen ist größere Schonung, oft sogar völlige Bettruhe notwendig.

Mineralwässer, Bäder und Luftkurorte.

Ein specifischer Einfluß der Wässer von Karlsbad u. s. w., auch des reinen $NaHCO_3$ auf die Zuckerausscheidung ist unter den strengen Bedingungen des klinischen Experiments nur selten festgestellt (u. a. von *Külz*[245] und *v. Noorden*[246]), in der Mehrzahl der Fälle vermißt worden (Literatur bei *Külz*, *Glax*[247], *Kaufmann*[248] u. s. w.). Die nicht zu leugnende günstige Wirkung von Karlsbad, Neuenahr, Marienbad, Kissingen, Vichy u. s. w. beruht zu einem großen Teile auf der Veränderung der psychischen Verhältnisse, der Entfernung aus dem Beruf, dem fleißigen Gehen, der hier von manchen Kranken besser gehaltenen Diät u. s. w. Indirekt wirken die Karlsbader Wässer und andere durch Besserung der zahlreichen Begleiterscheinungen, der Störungen der Verdauung, der Lebercirrhose, der Gicht u. s. w. Ältere Personen mit leichtem Diabetes haben den wesentlichsten Vorteil. Daß jene Wässer, an Ort und Stelle, heiß, und in der ursprünglichen Zusammensetzung getrunken, die Kur noch in specifischer Weise unterstützen, ist für die Mehrzahl der Fälle wohl nicht zu erwarten und nicht erwiesen. — Patienten mit vorgeschrittenem Diabetes, großer Schwäche, schweren Komplikationen, starker Acidosis gehören zur Kur für gewöhnlich in eine Klinik, höchstens zur Nachkur in die Bäder. Aber auch für die erste intensive Behandlung und Erziehung leichter Kranker ist die strenge Schulung in einer Klinik oft verläßlicher als die freie Kur in den Bädern. Die strenge Schulung für die Dauer bleibt hier meistens aus. Zu loben ist, daß die Beköstigung in den Weltbädern heute besser geworden ist als früher.

Wünschenswert ist, und ich selbst halte sehr darauf, daß die Patienten sich schon vor den Badekuren diätetisch mäßigen, um so von der zeitlich beschränkten Kur möglichst großen Nutzen zu haben.

Als Nachkur empfehle ich für die kräftigen Patienten nach der schlaffen Luft der niedrig gelegenen Bäder das Mittel- und Hochgebirge. Manche gut disziplinierte Diabetiker mit leidlicher Toleranz und geringer Glykosurie habe ich oft mit Vorteil direkt ins Hochgebirge geschickt, zumal wenn es sich um nervöse und neurasthenische Personen handelt. Die See, und namentlich die Nordsee, ist für solche wenig geeignet.

Arzneibehandlung[249 ff.].

Von allen Arzneimitteln erfreut sich nur eines allgemeiner Anerkennung, das Opium. Größere Dosen, 0·15—0·5, zwei bis drei Wochen lang, werden oft ausgezeichnet vertragen. (Ausnahmen!) (Für Stuhlgang sorgen!) Es kann die Zuckerausscheidung um 10—30 *g* herunterdrücken, und wird daher am

besten gebraucht zur Beseitigung einer anderweit schwer zu beseitigenden Restglykosurie. Entsprechend der besseren Zuckerverwertung wird auch die Acidosis geringer (*Landergren*[252]). Es wirkt nur, so lange es gebraucht wird; eine Nachwirkung fehlt ihm leider.

Wahrscheinlich — genauere Untersuchungen fehlen — wirkt es durch Beruhigung des Nervensystems, und so sieht man gelegentlich auch von anderen Sedativis Günstiges. Von den Bestandteilen des Opiums erreicht keines dessen Wirkung, am besten ist noch das Kodein. *v. Noorden* empfiehlt das Aspirin, dessen beruhigende Wirkung ja oft stärker ist als die antirheumatische. Auch die früher mehr benutzte Salicylsäure hat einzelne Erfolge aufzuweisen. Antipyrin und andere Präparate wirken weniger.

Als eigentliches „Diabetes"mittel wird das zeitweise stark diskutierte Syzygium jambulanum neuerdings wieder von *v. Noorden* gelobt (20 *g* pro die als 10%iges Macerationsdekokt mit $^1/_3$% Salicylsäure). Vom Atropin (in großen Dosen, steigend bis 9·0 *mg*! pro die! nach *Rudisch* monatelang) habe ich, in freilich nicht ganz so energischen Dosen, einige Male Gutes gesehen. Andere Autoren lehnen es ab und meinen, daß es nur durch Verderbung des Appetites, also durch Beschränkung der Zufuhr wirke. Sicher ist so die scheinbare Wirkung mancher früher gerühmten Mittel zu erklären; in den Publikationen fällt auf, daß häufig sehr große Gaben, bis zur Vergiftungsgrenze, gegeben wurden. Aber bei genauer Prüfung der zahllosen Mittel, an der sich fast alle kritischen Autoren beteiligt haben, hat, außer den oben genannten, keines standgehalten (methodisch ausgezeichnete Untersuchungen bei *Külz*[253], die umfangreichste Prüfung bei *Kaufmann*[249] und *v. Noorden*). Das gilt auch von den vielen Tees (Bohnenschalentee) und den Geheimmitteln, die von Fabrikanten und Naturheilkundigen als Specificum vertrieben werden. Die Erfolge der letzteren beruhen auf der häufig sehr geschickten Anwendung der wissenschaftlichen Diätetik, deren Durchführung und strikte Befolgung sie, vom Glauben ihrer Patienten unterstützt, energischer durschsetzen als der Hausarzt.

Zu den harmlosen Mitteln gehört die Bierhefe. Ob sie wirklich größere Mengen Zucker im Darm vergärt, ist sehr zweifelhaft; überzeugende Versuche fehlen.

Bei Verdauungsstörungen, namentlich von seiten des Pankreas, ist das Pankreon ein ausgezeichnetes Mittel, aber natürlich kein Specificum gegen die Zuckerausscheidung. Roborantien, wie Arsen, Chinin, Strychnin, Eisen wirken oft günstig; Antidiabetica sind sie nicht. — Über das Natrium bicarbonicum siehe unter Koma.

Die Berücksichtigung und Beeinflussung der psychischen Verhältnisse gehört zu den wichtigsten Aufgaben der Diabetesbehandlung, aber die notwendigen einschneidenden Maßnahmen sind oft nur zeitweise durchzuführen. Zeitweise Ausspannung, Entfernung aus unruhiger

Häuslichkeit u. dgl. m. sind nach Möglichkeit anzustreben u. s. w. Daneben kommen die medikamentösen Hilfsmittel für Beruhigung und Schlaferleichterung u. s. w. in Betracht (Brompräparate, Aspirin, warme Bäder).

Behandlung des Coma diabeticum[254].

Die **Prophylaxe des Komas** strebt, wenigstens für den schweren Diabetes, nicht so sehr Verhütung, als ein möglichst langes Hinausschieben an, sie ist im wesentlichen in der Diätetik, der Schonung und Hebung der Toleranz begriffen. Zur Vermeidung der Anhäufung von Säuren ist das Natron bicarbonicum heutzutage obligatorisch. Es soll auch in leichten Fällen bei Übergang zu strenger Kost gegeben werden, bei schweren mit starker Acidosis dauernd, wenn möglich, bis zum Amphoterwerden des Urins. Dazu sind bei schwerer Acidosis 30—40 *g* notwendig, die von den meisten Patienten monatelang vertragen werden. Darüber hinaus wird man, auch wenn der Urin sauer bleibt, nur in wenigen Fällen gelangen. Wenn die Patienten über den Geschmack klagen, liegt es oft daran, daß das Salz von Haus aus oder durch langes offenes Lagern zn einem Teil in Soda übergegangen ist. Bei gar zu großem Widerwillen gebe man *Stadelmanns* Saturation,

Acid. citric.	8·0	2 Flaschen täglich.
Natron carbonic.	18·0	
Aq. dest.	ad. 200·0	
Spir. menthae piperitae	gtt. V.	

in der jedoch sehr große Quantitäten Alkali nicht eingeführt werden können* (das citronensaure Natron verbrennt zum größten Teil zu kohlensaurem). Im Koma selbst muß das Natron, entsprechend der großen Menge der zu neutralisierenden Säure, in großen Mengen, 100—150 *g*, gegeben werden, teelöffelweise halbstündlich bis stündlich, in Wasser oder Milch, bis zum Alkalischwerden des Urins. Schluckt der Patient nicht mehr, so läßt man 1 *l* einer 4%igen Lösung von $NaHCO_3$ intravenös einlaufen**. Mehr auf einmal einzugeben, empfiehlt sich wegen der Belastung des Kreislaufs nicht. Bessert sich das Bewußtsein, dann schluckt der Patient auch das Natron wieder, andernfalls wiederhole man die Infusion nach einigen Stunden, dann aber zumeist ohne Erfolg. Subcutan kann man die Infusion nicht geben, weil bei der Hitzesterilisation das Natron bicarbonicum durch CO_2-Abgabe zu einem großen Teile in Soda verwandelt wird, die Nekrosen macht. Wahrscheinlich werden sich solche vermeiden lassen, wenn man nach der Erhitzung Kohlen-

* 100 *g* Natron carbonicum (Soda = $Na_2CO_3 + 10\ H_2O$!) enthalten nur ebensoviel Na als 58 *g* Natrium bicarbonicum ($NaHCO_3$ ohne Krystallwasser). 2×18 *g* Natron carbonicum entsprechen also nur 21 *g* Bicarbonat.

** Sonderbarerweise wird hie und da noch immer eine 4%ige Sodalösung statt einer solchen von Natrium bicarbonicum zur Infusion angegeben. Wenn auch das Blut infolge schneller Mischung die stark alkalische Sodalösung verträgt, im Gegensatz zur Haut, so ist prinzipiell doch die nicht ätzende Lösung des neutralen Bicarbonats richtig, wenngleich sich deren teilweise Zersetzung durch Hitzesterilisation nicht vermeiden läßt. — Außerdem enthält die 4%ige Lösung des Bicarbonats fast doppelt so viel Na als die Sodalösung.

säure durch die sterilisierte Lösung leitet bis zum Verschwinden der Phenolphthaleinrotfärbung. Kleine Mengen dieser im chemischen Sinne neutralen Lösung werden vom Unterhautzellgewebe vertragen. Ich habe auch bei den ersten Versuchen mit großen Mengen keine Nekrosen erlebt, doch ist die Injektion schmerzhaft, und die Resorption langsam.

Eingießungen in das Rectum werden nicht gehalten, solche in den Magen manchmal nicht genügend in den Darm weiterbefördert.

Man gebe das Natron schleunigst, sobald die Atmung anfängt, sich zu vertiefen, und leichte Somnolenz bemerkbar wird. Ist erst das volle Koma da, so ist ein Erfolg nur noch selten zu erwarten, am ehesten bei Kindern und bei älteren Personen, deren Koma bei an sich nicht schwerem Diabetes durch Kohlenhydratentziehung, Magendarmstörungen oder besondere Ereignisse herbeigeführt ist. Bei Verstopfung oder starken Leibschmerzen Ricinus oder Karlsbader Salz in größeren Dosen.

Die Ernährung besteht in der Darreichung von Milch, die die Kranken, wenn sie überhaupt noch schlucken können, gern und in großen Mengen annehmen, daneben Haferschleim und, wenn zu beschaffen, Lävulose, reichlich Mineralwasser, Wasser und Limonaden. Die reichliche Gewährung von Kohlenhydraten ohne Rücksicht auf die Glykosurie, soll dem Organismus, wenn er überhaupt noch die Fähigkeit hat, Zucker zu verbrennen, solchen zur Verfügung stellen, um dadurch die Acidosis zu bekämpfen. Zum gleichen Zweck und zur Aufrechterhaltung der Circulation gibt man auch Wein oder verdünnten Kognak; daneben Coffeinsalze in dreisten Gaben subcutan.

Nach überstandenem Koma ist eine gemischte Nahrung mit $1-1^1/_2$ *l* Milch und mit Haferschleim noch einige Tage fortzugeben, und, wenn überhaupt, erst langsam mit einer Einschränkung der Kohlenhydrate vorzugehen. Ebenso gehe man mit der Natronzufuhr vorsichtig im Verlaufe einer Woche bis auf die üblichen Mengen von etwa 40 *g* zurück.

Die Hautpflege, durch regelmäßige Bäder, Waschungen u. s. w., spielt beim Diabetes außer als allgemeines Roboranz noch eine besondere Rolle wegen der Neigung der Haut zu Infektionen. Nach Abklingen der akuten Reizung ist Desinfektion und Abhärtung der Haut empfehlenswert (Einreibung mit spirituösen Wässern, Waschungen mit stark verdünnten Lösungen von Formysolseife, eventuell Einpinselung mit sehr verdünnter Jodlösung, schwaches Einfetten mit Borsalben u. s. w. Häufiger Wäschewechsel!

Zur chirurgischen Behandlung. Wo, wie bei eiligen Operationen, Aglykosurie nicht abgewartet werden kann, ist jedenfalls Herabdrückung der Zuckerausscheidung und des Blutzuckergehaltes erstrebenswert. Vor der Operation knappe Eiweißkost unter Berücksichtigung der Kräfte und des Verdauungszustandes, Gemüsetage, einzelne Hafertage mit kleiner Ration, letztere namentlich unmittelbar vor dem Eingriff. Reichlich Natron bis zur Alkalisierung des Harns. Nach der Operation in den ersten 48—72 Stunden — so lange dauert die Komagefahr —, eher etwas mehr Kohlenhydrate. Ein Steigen der Glykosurie und Glykämie um diese Zeit ist angesichts der

modernen Asepsis für die Heilung weniger bedenklich als die Acidosis. Ersatz des gefährlicheren Chloroforms durch Äther, wenn irgend möglich statt der allgemeinen lokalen Narkose, Vermeidung jeglichen psychischen und physischen Insultes, jedes leisesten Schmerzes beim Verbandwechsel durch vorsichtiges Vorgehen. Ein befreundeter Chirurg erklärte mir, daß ihn jeder Eingriff und Verbandwechsel beim Diabetiker die doppelte und dreifache Zeit koste als sonst. Ich kann bestätigen, daß sein Vorgehen sich belohnt.

Bezüglich der Gangrän rät *S. Klemperer*[255] in leichten Fällen, ohne Eintritt stärkerer Acidosis bei der Entzuckerung, mit dem Absetzen zuzuwarten. Es kommt dann häufig zu spontaner Demarkierung. Bei starker Acidosis oder gleichzeitiger schwerer Nephritis muß frühzeitig und möglichst hoch amputiert werden.

Diabetes bei Kindern. Trotz der im allgemeinen schlechten Prognose ist eine energische Behandlung indiziert, so lange der Diabetes noch frisch ist. Einzelne, allerdings seltene Fälle heilen doch vollständig, entweder in kurzer Zeit (*Schmitz*) oder nach Jahren (*v. Noorden*) oder nehmen doch, selbst wo schon stärkere Acidosis bei Kohlenhydratentziehung eintritt, einen unerwartet günstigen Verlauf (u. a. 2 eigene Fälle). Die Behandlung weicht von der der Erwachsenen nicht wesentlich ab. Gemüse und Obst sind noch mehr in den Vordergrund zu stellen. Im jüngsten Kindesalter und noch gar bei Säuglingen ist eine ganz strenge Behandlung, außer für Tage, nicht durchführbar. Hier sind neben Milch, Sahnemischung u. s. w., Hafer- und eventuell Weizensuppen u. s. w. am Platz.

Über den Diabetes der **Schwangeren** s. S. 52.

1. Erlaubte Nahrungsmittel der strengen Diät.

(Über quantitative Beschränkung bei Fleisch, Gemüse etc. s. S. 63.)

1. Fleisch, i. e. Muskelfleisch und alle eßbaren inneren Teile aus allen Tierklassen (Säugetiere, Vögel, Fische, Crustaceen u. s. w. in jeder Zubereitung (ohne Mehl!) und Konservierung (Büchsenfleisch, Würste, geräucherte Waren u. s. w.) — Verboten frische Leber wegen hohen Glykogengehalts, desgl. Leberwurst, geringe Wurstwaren oft mehlhaltig.
   Besonders fettreich: Schwein, Hammel, Gans, Büchsenfleisch.
   Fettarm: Wild, die meisten Fische, Fleisch von jungen Tieren.
   Zubereitetes Fleisch = 25—30% Eiweiß, Würste viel weniger, 10—15%. Eiweiß, Fische etwa 20%.
2. Eier. (1 Hühnerei = 50 *g* mit Schale = 6 *g* Eiweiß und 5 *g* Fett).
   1 Ei entspricht im Eiweißgehalt ca. 20 *g* gekochtem Fleisch.
3. Käse. Meist 25—30—40% Fett. (Weißer Käse fettarm!)
4. Fette. Butter 85% Fett, Knochenmark; ausgelassene tierische Fette (Gänse-, Schweineschmalz) und pflanzliche Öle = 100% Fett (1 Löffel Öl = 10—12 *g* Fett). Speck, undurchwachsen = 90—95% Fett.

5. Gemüsearten (bis ca. 6% Kh.). Spinat, Sauerampfer. — Wirsing-, Weiß-, Rotkohl, Sauerkraut, Rosenkohl, Brokkoli, junge grüne Kohlrabi, Blumenkohl, Spargel, junge Rhabarber, Cichorey, junge grüne Bohnen, Schneidebohnen (Inosit!), Artischocken, Gurkengemüse. — Steinpilze, Pfefferlinge, Morcheln, Champignons.
6. Salate etc. Kopf-, Endivien-, Lattich-, Kresse-, römischer Salat; Gurken-, Tomaten-, Bohnen-, Spargelsalat; Olivenfrüchte.
7. Obst etc. Junge Stachelbeeren, Preiselbeeren, Himbeeren, Johannisbeeren, Mandeln, Hasel-, Wal-, Paranüsse.
8. Suppen (ohne Mehl; zum „Binden" Parmesankäse, Roborat, Glidine); Fleischbrühe mit Ei, grüner Einlage, Spargel etc., Markklößchen, Fleischstückchen u. s. w.
9. Getränke. Mineralwasser, Citronen-, Apfelsinenlimonade. — Kaffee, Tee. — Leichter Mosel- oder Rheinwein, Bordeaux (Sherry). — Kognak, Rum, Arrak, Whisky, Nordhäuser.
10. Nur mit besonderer Erlaubnis und in vorgeschriebener Menge als Zulage zu strenger Kost: Sahne, Milch, saure Milch, Apfelsinen, Äpfel.

2. Bedingt erlaubte, bei milderer Diät auf das Kohlenhydratmaß zu verrechnende Nahrungsmittel*.

	Kohlenhydrate %	20 *g* Weißbrot = 12 *g* Kohlenhydrate entsprechen *g*
Weißbrot	60	20
Graubrot	55	22
Grobes Schwarzbrot	50	24
Bresinroggen- und -haferbrot	28–30	40
Bresinbrot	7½	160
Zwieback	70	17
Aleuronat, Ultramehl, Glidine	3–7	—
Natürliche Mehle, div.	ca. 70	17
Hafermehl	67	18
Reis, Gerste, Nudeln, Makkaroni	70–80	15–17
Kakao (gewöhnlicher)	30	40
„ Diabetiker-(*Rademann*)	16	75
Erbsen, Linsen, Bohnen (trocken)	ca. 50	24
Erbsen (frisch)	10–12	100–120
Kartoffeln	18–20	60–70
Rüben	7–10	120–170
Topinambur, Helianthus, Schwarzwurzel	15–20 (Inulin)	60–80
Kirschen, Reineclauden	12–14	80–100
Pfirsiche, Aprikosen, Äpfel, Birnen, Pflaumen	ca. 10	120
Erdbeeren, Himbeeren, Brombeeren	ca. 5	240
Milch	4·8	250
Rahm (fetter)	3	400
Biere (inkl. Pilsner)	4–5	240–300
Lichtenhainer, Grätzer	2–2½	400–600

* In Auswahl und für ähnliche Nahrungsmittel zusammengezogen nach *v. Noorden.* — Kochbuch für Zuckerkranke: *A. Albu,* Grundzüge für die Ernährung von Zuckerkranken u. s. w. Halle a. S. 1912.

Literatur:

Monographien etc.

[1] *Frerichs,* Über den Diabetes. Berlin **1884.** — *Naunyn,* Diabetes melitus. Nothnagels Handbuch. 2. Aufl. Wien **1906.** — *v. Noorden,* Die Zuckerkrankheit. 6. Aufl. Berlin **1912.** — *E. Külz, a)* Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes melitus. Marburg 1874/75; *b)* Klinische Erfahrungen über Diabetes melitus. Jena **1899.** — *v. Mering,* Behandlung des Diabetes melitus in Penzoldt-Stintzings Handbuch der speziellen Therapie. 1898. — *Seegen,* Diabetes melitus. 3. Aufl. Berlin **1893.** — *Cl. Bernard,* Vorlesungen über Diabetes. Berlin **1878.** — *Bouchardat,* De la glycosurie ou diabète sucré. Paris **1875.** — *Lépine,* Le diabète sucré. Paris **1909.** — *Williamson,* Diabetes melitus. London **1899.** — *Cantani,* Diabetes melitus (deutsch von Kahn). Berlin **1880.**

Stoffwechsel: *v. Noorden,* Diabetes melitus. Handb. d. Path. d. Stoffw. Berlin **1907,** II.

Neuere Literatur: Zusammenstellung bei *A. Gigon,* Neuere Diabetesforschungen. Erg. d. inn. Med. **1912,** IX, S. 206.

I. Physiologisch-chemisches.

[2] *Nencki,* Chem. Mechanismus d. Fäulnis. J. f. pr. Chem. **1878,** XVII, S. 105. — [3] *Jerome S. Leopold* u. *A. v. Reuß,* Exp. Unters. ü. Milchzuckerausscheidung nach subcutanen Injektionen. Mon. f. Kind. VIII, Nr. 1; *Abderhalden* u. *C. Brahm,* Serologische Studien. VIII. Zt. f. phys. Chem. **1910,** LXIV, S. 429. — [4] *E. Külz,* Zuckerausfuhr in der schweren Form des Diabetes. A. f. exp. Pharm. **1877,** VI, S. 140. — [5] *H. Lüthje,* Zuckerbildung aus Eiweiß. A. f. kl. Med. **1904,** LXXIX, S. 510. — [6] *E. Külz,* Beiträge s. Lit. Nr. 1a. S. 202. — [7] *O. Rosenqvist,* Zuckerbildung aus Fett. Berl. kl. Woch. **1899,** S. 612. — [8] *Hartogh* u. *Schumm,* Zuckerbildung aus Fett. A. f. exp. Path. **1901,** XLV, S. 11. — [9] *E. Pflüger,* Zunahme des Glykogens trotz Nahrungsentziehung. Pflügers A. **1907,** CXX, S. 69. — [10] *S. Seegen,* Gesammelte Abhandlungen über Zuckerbildung in der Leber. Berlin **1904.** — [11] *Chauveau,* Cpt. r. Acad. d. sc. CXXII, S. 1162 u. 1244. — [12] *Noorden,* Zuckerkrankheit Lit. Nr. 1. S. 165. — [13] *Grube,* Bildung des Glykogens in der Leber. Pflügers A. **1907,** CXVIII, S. 1. — [14] *J. Parnas* u. *J. Bär,* Zuckerabbau u. -aufbau im tier. Organismus. Bioch. Zt. **1912,** XLI, S. 386. — [15a] *G. Embden,* Arb. a. d. Phys.-chem. Inst. in Frankfurt. Bioch. Zt. **1912,** XLV, S. 1ff. — [15] *G. Embden* u. *M. Oppenheimer,* Abbau d. Brenztraubensäure. Bioch. Zt. **1912,** XLV, S. 186. — [16] *Ringer* u. *Lusk,* Entstehung von Dextrosen aus Aminosäuren. Zt. f. phys. Chem. **1910,** LXVI, S. 106. — [17] *Parnas* u. *Bär,* s. Lit. Nr. 14.

Für den Stoffwechsel der Kohlenhydrate: [17] vgl. *Magnus-Levy,* Die Kohlenhydrate im Stoffwechsel in Oppenheimers Handb. d. Biochemie. Jena **1907,** 1. Aufl. IV, S. 307ff.

II. Die experimentellen Glykosurien etc.

[18] *A. Mayer,* Sur le mode d'action de la piqûre diabetique. Cpt. r. de Biol. **1906,** S. 1123. — [19] *R. H. Kahn,* Innere Sekretion des chromaffinen Gewebes. Pflügers A. **1909,** CXXVIII, S. 519. — [20a] *Cl. Bernard,* s. Lit. 1. — [20b] *E. Pflüger,* Das Glykogen. 1. Aufl. Bonn **1905,** S. 324. — [21] *N. Rose,* Diuretindiabetes. A. f. exp. Path. **1903,** L, S. 15. — [22] *Pollak,* Klassifikation der Glykosurien. A. f. exp. Path. **1909,** LXI, S. 376. — [23] *Blum,* Nebennierendiabetes. A. f. kl. Med. **1901,** LXXI, S. 146. — [24] *Eppinger, Falta* u. *Rudinger,* Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zt. f. kl. Med. **1908,** LXVI, 1; **1909,** LXVII, 380. — [25] *v. Noorden,* Die Zuckerkrankheit, s. Lit. Nr. 1. S. 160ff. — [26] *Nishi,* Mechanismus der Diuretinglykosurie. A. f. exp. Path. **1909,** LXI, S. 401. — [27] *Naunyn,* Diabetes melitus. S. 55. — [28] *L. Borchardt,* Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehungen zum Diabetes bei Akromegalie. Zt. f. kl. Med. **1908,** LXVI, S. 332. — [29] *v. Mering* u. *Minkowski,* Diabetes nach Pankreasexstirpation. A. f. exp. Path. **1889,** XXVI, S. 371. — [30] *Minkowski,* Diabetes nach Exstirpation des Pankreas. A. f. exp. Path. **1893,** XXXI, S. 85. — [31] *Sandmeyer,* Folgen der partiellen Pankreasexstirpation. Zt. f. Biol. **1894,** XXXI, S. 12. — [32] *Falta, Grote* u. *Stähelin,* Stoffwechsel und Energieverbrauch an pankreaslosen Hunden. Hofmeisters B. **1907,** X, S. 199. — [33] *O. Baumgarten,* Beitrag zur Kenntnis des Diabetes melitus. Zt. f. exp. Path. **1906,** II,

S. 53. — [34] *v. Noorden,* Handb. f. Path. d. Stoffw. II, S. 19. — [35] *O. Cohnheim,* Die Kohlenhydratverbrennung in d. Muskeln u. ihre Beeinflussung durch d. Pankreas. Zt. f. phys. Chem. **1903**, XXXIX, S. 336. — [36] *Levene* u. *Meyer,* Action of muscle plasma and pancreas-extract on glucose. J. biological chem. **1911**, VII, S. 97. — [37] *Embden* u. *Claus,* Pankreas u. Glykolyse. Hofmeisters B. **1904**, VI, S. 214 u. 343. — [38] *Biedl,* E. neue Form d. experim. Diabetes. Zbl. f. Phys. **1898**, S. 624. — [39] *Biedl* u. *Offer,* Ductuslymphe u. Zuckerhaushalt. Wr. kl. Woch. **1907**, Nr. 49. — [40] *v. Noorden,* Zuckerkrankheit. S. 47. — [41] *Magnus-Levy,* Chylurie u. Diabetes. Zt. f. kl. Med. **1909**, LXVII, S. 524. — [42] *Kausch,* Diabetes d. Vögel nach Pankreasexstirpation. A. f. exp. Path. **1896**, XXXVII, S. 274; Der Zuckerverbrauch im Diab. mel. d. Vögel. A. f. exp. Path. **1897**, XXXIX, S. 219. — [43] *v. Mering,* Über Diabetes melitus. Zt. f. kl. Med. **1888**, XIV, S. 405; **1889**, XVI, S. 431. — [44] *Pavy, Brodie* u. *Siau,* Mechanism of phlorrhizinglykosuria. J. of. phys. **1903**, XXIX, S. 467. — [45] *Weiland,* Einfluß ermüdender Muskelarbeit a. d. Blutzuckergehalt. A. f. kl. Med. **1908**, XCII, S. 223. — [46] *v. Noorden,* Zuckerkrankheit. S. 109 ff. — [47] *Klemperer,* Renaler Diabetes. Berl. kl. Woch. **1892**; Verein f. i. Med. 18. Mai Berl. kl. Woch. **1896**. — [48] *Lüthje,* Hypoglykämie bei Nierendiabetes. Münch. med. Woch. **1901**, Nr. 38. — [49] *Naunyn,* Diab. mel. S. 136. — [50] *Franz Hofmeister,* Hungerdiabetes. A. f. exp. Path. **1890**, XXVI, S. 355. — [51] *G. Hoppe-Seyler,* Glykosurie der Vaganten. Münch. med. Woch. **1900**, S. 531.

III. Die Stoffwechselstörungen.

[52] *v. Noorden,* Diabetes melitus. Handb. d. Pathol. d. Stoffw. Berlin **1907**, II.

Allgemeiner Umsatz, Calorienbedarf. [53] *Fürbringer,* Z. medikament. Behandlung d. Zuckerharnruhr. A. f. kl. Med. **1878**, XXI, S. 469.

Gaswechsel und Gesamtumsatz s. bei: [54] *Magnus-Levy,* Respirationsversuche an diabet. Menschen (hier Lit). Zt. f. kl. Med. **1905**, LVI, S. 83; **1906**, LX, S. 182. — [55] *Dubois* u. *Veeder,* Energy requirement in diabetes melitus. A. of. int. med. **1910**, V, S. 37. — [56] *Benedikt* u. *Joslin,* Metabolism in diabetes melitus. Washington **1910**. — [47] *Falta, Grote* u. *Stähelin,* Stoffwechsel u. Energieverbrauch pankreasloser Hunde. Hofmeisters B. **1907**, X, S. 199. — [58] *v. Mering,* Behandl. d. Diab. mel. Penzoldt-Stintzings Hdb. d. Therapie. 1. Aufl. III, S. 74, 75. — [59] *Naunyn,* Diabetes melitus. 2. Aufl. S. 396. — [60] *Weintraud,* Unters. ü. d. Stoffw. im Diab. melitus. Bibl. med. Cassel **1893**. — [61] *Rolly,* Z. Theorie u. Therapie d. Diab. mel. A. f. kl. Med. **1912**, CV, S. 495. — [62] *Gräfe* u. *Koch,* Einfluß langdauernder Überernährung auf d. Intensität d. Verbrennungen (hier d. ältere Lit.). A. f. kl. Med. **1912**, CVI, S. 564.

Eiweißumsatz. [63] *v. Noorden,* Handb. d. Path. d. Stoffw. (hier Lit.) **1907**, S. 50. — [64] *Fr. Voit,* Stoffwechsel b. Diabetes melitus. Zt. f. Biol. **1892**, XXIX, S. 141. — [65] *Weintraud,* s. Lit. Nr. 60. S. 13 u. 23. — [66] *Falta,* Therapie des Diabetes melitus. Erg. d. inn. Med. **1908**, II, S. 74. — [67] *v. Mering,* Ü. experimentellen Diabetes. V. Kongr. f. i. Med. **1886**, S. 185. — [68] *Wegely,* Z. Kenntnis d. Diabetes melitus im Kindesalter. Dr.-Diss. **1896**. — [69] *A. Hesse,* Eiweißumsatz u. Zuckerausscheidung des schweren Diabetikers. Zt. f. kl. med. **1902**, XLV, S. 237. — [70] *Münzer* u. *Straßer,* Acetessigsäure im Diabetes melitus. A. f. exp. Path. **1903**, XXXII, S. 372. — [71] *Bergell* u. *Blumenthal,* Eiweißabbau des Diabetikers. Zt. f. exp. Path. **1905**, II, S. 413. — [72] *F. Kraus,* D. med. Woch. **1903**. — [73] *Umber,* Th. d. G. Okt. **1901**. — [74] *Knoop,* Synthese e. Aminosäure im Tierkörper. Zt. f. phys. Chem. **1910**, LXVII, S. 489. — [75] *Embden* u. *Schmitz,* Synthese. Bildung v. Aminosäuren in der Leber. Bioch. Zt. **1912**, XXXVIII, S. 393.

Zuckerbildung aus Fett und Eiweiß. [76] s. *Magnus-Levy,* Die Kohlenhydrate im Stoffwechsel. Handb. d. Biochemie. 1. Aufl. IV, S. 340, 345.

Kohlenhydrate. [77] *E. Külz,* Beiträge u. s. w. s. Lit. Nr. 1, II, S. 167. — [78] *Hübner* (*v. Mering*), Hat d. Fett e. Einfluß a. d. Zuckerausscheidung b. Diabetes melitus? Dr.-Diss. Halle **1903**. — [79] *Cantani,* Diabetes. s. Lit. Nr. 1. S. 171 ff. — [80] *Troje* (*Naunyn*), A. f. exp. Path. **1880**, XXVI, S. 279. — [81] *Blum,* Verwendung v. Pflanzeneiweiß b. d. Behandlung d. Diabetes. Berl. kl. Woch. **1912**, S. 1413. — [82] *Falta,* Therapie d. Diabetes. Erg. d. inn. Med. **1908**, II, S. 100. —

[82] *Whitney*, Gesetze d. Zuckerausscheidung. Zt. f. kl. Med. **1908**, LXV, S. 476. — [83] *Külz*, Beiträge u. s. w. — [84] *Minkowski*, s. Lit. Nr. 30. — [85] *Magnus-Levy*, s. Lit. Nr. 76. S. 382 u. 394. — [86] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit. S. 338. — [87] *E. Külz*, Beiträge, s. Lit. Nr. 1. — [88] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit. 6. Aufl. S. 100. — [89] *v. Mering*, Diskussion ü. Diab. melitus. Kongr. f. i. Med. **1886**, S. 171. — [90] *Bouchardat*, Du diabète sucré. Paris **1875**. — [91a] *Schmitz*, Prognose u. Therapie der Zuckerkrankheit. — [91b] *L. Mohr*, Diabetes melitus. Zt. f. exp. Path. **1907**, IV, S. 910. — [92] *Heinsheimer*, Zuckerausscheidung im Pankreasdiabetes. Zt. f. exp. Path. **1906**, II, S. 670. — [93] *Seo*, Muskelarbeit u. Zuckerausscheidung b. Pankreasdiabetes. A. f. exp. Path. **1908**, LIX, S. 341. — [94] *Frerichs*, Diabetes. S. 272. — [95] *Ehrlich*, Zt. f. kl. Med. **1883**, VI, S. 33. — [96] *Naunyn*, Diabetes. S. 194 ff. — [97] *Minkowski*, s. Lit. Nr. 30. — [98] *v. Noorden*, Hdb. d. Path. d. Stoffw. **1907**, II, S. 17–19. — [99] Zusammenstellung bei *Magnus-Levy*, s. Lit. Nr. 76. Handb. d. Biochem. 1. Aufl. **1910**, IV, S. 357. — [100] *P. Mayer*, Unters. ü. Kohlenhydratsäuren. Zt. f. kl. Med. **1902**, XLVII, S. 68.

Fettumsatz. [101] *Magnus-Levy*. Die Fette im Stoffwechsel. Hdb. d. Biochemie. **1907**, IV, 1. Hälfte, S. 445 ff. — [102] *Naunyn*, Diabetes. S. 270. — [103] *Klemperer* u. *Umber*, Diabet. Lipämie. Zt. f. kl. Med. **1907**, LXI, S. 145, **1908**, LXV, S. 340. — [104] *Stadelmann*, Lipämie, D. med. Woch. **1902**, V, B. 349. — [105] *B. Fischer*, Lipämie b. Diab. mel. Virchows A., CLXXII, S. 30 u. 218. — [106] *Neißer* u. *Derlin*, Lipämie b. Diab. mel. Zt. f. kl. Med. **1904**, LI, S. 428. — [107] *Marchetti* u. *Frugoni*. Diabet. Lipämie Berl. kl. Woch. **1908**, S. 1844. — [108] *Gumprecht*, Lipämie. D. med. Woch. **1894**, S. 756. — [109] *Speck*, Lipämie, A. f. wiss. Heilkunde **1865**, I, S. 232.

Acidosis und Acetonkörper. [109] Zusammenfassung bei *Magnus-Levy*, Die Acetonkörper, Erg. d. inn. Med. **1908**, I, S. 352; *v. Noorden*, Hdb. d. Path. d. Stoffw. **1907**, II, S. 69; *A. Gigon*, Neuere Diabetesforschungen. Erg. d. inn. Med. **1912**, IX, S. 284. — [110] *Neubauer*, Z. Kenntnis d. diabet. Acidosis. Kongr. f. i. Med. **1910**, S. 566. — [111] *Dakin*, Oxybuttersäure aus Acetessigsäure. J. of. Biol. Chem. **1910**, VIII, S. 97. — [112] *Embden*, Acetonbildung in der Leber. Hofmeisters Beitr. **1906**, VIII, S. 120 u. 129. — [113] *Brugsch*, Eiweißzerfall und Acidosis im extremen Hunger. Zt. f. exp. Path. **1905**, I, S. 419. — [114] *Landergren*, Beitr. z. Diabeteslehre. Nordd. med. A. **1910**, II, Nr. 10. — [115] *Forßner*, Nahrungsfett, Acetonkörperausscheidung. A. skandin f. Phys. **1910**, XXIII, S. 305. — [116] *Löning*, Z. Therapie schwerer Diabetesfälle. Th. d. G. **1907**, S. 97. — [117] *O. Porges*, *Leimdorffer* u. *Markovici*, CO_2-Spannung d. Blutes in path. Zuständen. Zt. f. kl. Med. **1911**, LXXIII, S. 407. — [118] *D. Gerhardt* u. *W. Schlesinger*, Kalk- u. Magnesiaausscheidung b. Diabetes. A. f. exp. Path. **1899**, XLII, S. 83. — [119] *O. Neubauer*, Wirkung des Alkohols auf d. Acetonkörper. Münch. med. Woch. **1906**, S. 790. — [120] *Benedikt* u. *Török*, D. Alkohol in d. Ernährung d. Zuckerkranken. Zt. f. kl. Med. **1906**, LX, S. 328. — [121] *Embden* u. *Michaud*, Abbau d. Acetessigsäure. Hofmeisters Beitr. **1908**, XI, S. 332, u. Bioch. Zt. **1908**, XIII, S. 262.

Wasserumsatz. [122] *E. Külz*, Beiträge. Lit. Nr. 1, S. 32. — [123] *Benedikt* u. *Joslin*, Metabolism in diabetes melitus. Washington. **1910**. — [124] *Widal* u. *Lemierre*, Rôle du Na Cl dans les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude. Sem. méd. 12. Juli **1911**.

Aschenhaushalt. [125] *Gerhardt* u. *Schlesinger*, s. Lit. Nr. 118. — [126] *Frerichs*, Diabetes. S. 143. — [126] *v. Noorden* (*Dengler*), Handb. d. Path. d. Stoffw. 2 Bde. **1907**, S. 85. — [127] *Dennstedt* u. *Rumpf*, Chem. Zusammensetzung d. Blutes. Zt. f. kl. Med. **1905**, LVIII. S. 84.

IV. Ätiologie.

[128] *Frerichs*, Diabetes. **1884**, S. 34, 63 u. 106. — [129] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit, 6. Aufl. — [130] *Stäubli*, Beitr. z. path. Ther. d. Diabetes. A. f. kl. Med. **1908**, S. 93 u. 106. — [131] *Zinn*, zit. bei Naunyn. s. Lit. 1, S. 141. — [132] *Holsti*, Zt. f. kl. Med. XX, S. 272. — [133a] *v. Starck*, Diabetes nach Pertussis. Münch. med. Woch. **1912**, S. 1317. — [133b] *Poll*, Alimentäre Glykosurie b. Fiebernden. Festschr. städt. Krankenhaus. **1896**, S. 59. — [134] *Naunyn*, Diab. mel. **1906**, S. 138. — [135] *Mohr*, Fieberhafte Krankheiten u. Glykosurie b. Diabetes. Zt. f. kl. Med. **1901**, XLII, S. 402. — [136] *Brasch*, Beobachtungen an fiebernden Diabetikern. A. f. kl. Med. **1909**, XCVII,

S. 508. — [137] *F. Hirschfeld*, Berl. kl. Woch. **1908**, Nr. 11; **1909**, Nr. 4; **1912**, S. 198. — [138] *May*, Stoffwechsel im Fieber. Zt. f. Biol. **1893**, XXX, S. 1. — [139] *Rolly*, Wärmestichhyperthermie. A. f. kl. Med. **1903**, LXXVIII, S. 250. — [140] *Hollinger*, Hyperglykämie im Fieber. A. f. kl. Med. **1908**, XCII, S. 217. — [141] *Campagnolle*, Alim. Glykosurie im Fieber. A. f. kl. Med. **1898**, LX, S. 188. — [142] *Strümpell*, Diabetes melitus. Berl. kl. Woch. **1896**, Nr. 42. — [143] *Williamson*, Diabetes melitus. London **1898**, S. 110. — [144] *Kausch*, Trauma u. Diabetes. Zt. f. kl. Med. **1904**, LV, S. 413. — [145] *Cantani*, Diabetes melitus. Berlin **1880**, S. 288. — [146] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit. 6. Aufl., S. 238. — [147] *Schmitz*, Prognose u. Ther. d. Zuckerkrankheit. Bonn **1892**. — [148] *Külz* u. *Oppler*, Berl. kl. W. **1896**, Nr. 26. — [149] *Naunyn*, Diab. mel. **1906**, S. 158. — [150] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit. **1912**, S. 161. — [151] *Senator*, Zuckerkrankheit b. Eheleuten. Berl. kl. Woch. **1908**, Nr. 4.

Statistisches. [152] *Georg Heimann*, Verbreitung der Zuckerkrankheit in Preußen. D. med. Woch. **1900**, S. 505. — [153] *H. Neumann*, Z. Statistik des Diabetes. Zbl. f. Stoffw. **1903**, IV, S. 33 ff. — [154] *Wallach*, Diabetessterblichkeit in Frankfurt am Main. D. med. Woch. **1893**, Nr. 32 — [155] *Williamson*, Diabetes. S. 100 ff. — [156] *F. Prinzing*, Häufigkeit der Zuckerkrankheit. Zt. f. soz. Med. **1906**, S. 577. — [157] Statistisches Jahrbuch der Stadt Berlin. **1905**—**1909**. XXIX, XXX, XXXI. — [158] Statistisches Jahrbuch f. d. Deutsche Reich. **1911**, Jahrg. 32, S. 474.

V. Formen und Verlauf des Diabetes.

[155] *Naunyn*, Diabetes melitus. **1906**, S. 134. — [156] *Lépine*, Le diabète sucré. S. 454. — [157] *Liefmann* u. *Stern*, s. Lit. Nr. 176. — [158] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit. **1912**, S. 109. — [159] *Schmitz*, Prognose u. Therapie d. Zuckerkrankheit. — [160] Zusammenstellung v. geheilten Fällen s. a. bei *Frerichs* u. *Naunyn*. — [161] *Herzfeld-Peiper*, Erkältung als Ursache. Münch. med. Woch. **1887**, S. 352. — [162] H. Neumann, s. Lit. Nr. 153. — [163] *Wallach*, (zit. b. Naunyn, S. 336). Virchovs A. **1866**, S. 297. — [164] *Hannemann*, Basedow u. Diabetes. Dr.-Diss. Berlin **1895**.

VI. Organe.

1. Verdauungsorgane.

[165a] *F. Hirschfeld*, Eine neue klin. Form d. Diabetes. Zt. f. klin. Med. **1891**, XIX, S. 326. — [165b] *Lipetz*, *Klotz*, s. u. Haferkuren 235, 240. — [166] *Kausch*, Glykosurie bei Cholelithiasis. D. med. Woch. **1899**, S. 7. — [167] *G. Rosenfeld*, Prozeß der Verfettung. Berl. kl. Woch. **1904**, Nr. 22 u. 23; Organverfettung. 19. Kongr. f. i. Med. **1901**, S. 518. — [168] *Hansemann*, Beziehungen d. Pankreas z. Diabetes. Zt. f. kl. Med. **1894**, XXVI, S. 191; Pankreasveränderungen b. Diabetes. Berl. kl. Woch. **1912**, S. 927. — [169a] *Felix Hirschfeld*, Infektiöse Entstehung d. chron. Pancreatitis u. s. w. Berl. kl. Woch. **1908**, S. 537. — [169b] *Sauerbeck*, Die Langerhansschen Inseln d. Pankreas u. ihre Beziehungen z. Diab. mel. Erg. d. Path. **1904**, VIII, 2. Hlbbd. S. 538. — [170] *Heiberg*, Langerhanssche Inseln im Pankreas. Anat. Anz. **1910**, XXXVII, S. 545.

2. Respirationsorgane.

[171] *Porges*, *Leimdorffer* u. *Markovici*, CO_2-Spannung d. Blutes in pathol. Zuständen. Zt. f. kl. Med. **1911**, LXXIII, S. 389. — [172] *Leichtenstern*, Münch. med. Woch. **1900**. — [173] *A. Fränkel*, Handb. d. Lungenkrankheiten. T. II. Berlin **1904**, S. 558.

3. Circulationsorgane.

[174] *J. Mayer*, Diabetes melitus. u. Herzerkrankungen. Zt f. kl. Med. **1888**, XIV, S. 212. — [175] *Naunyn*, Diab. mel. S. 190. — [176] *Liefmann* u. *Stern*, Glykämie u. Glykosurie. Bioch. Zt. **1906**, I, S. 299. — [177] *Williamson*, Unterscheidung des Blutes eines Diabetikers von dem eines Nichtdiabetikers. Zbl. f. i. Med. **1897**, Nr. 33.

4. Harnorgane.

[178] *Külz*, Klin. Erfahrungen, s. Lit. Nr. 1, S. 449. — [179] *Lépine*, Diabète sucré. S. 550. — [180] *Stokvis*, Verh. d. Wiesbadener Kongr. **1886**, S. 125 ff.

5. Geschlechtsorgane.

[181a] *Lecorché*, Du Diabète sucre chez la femme. Paris **1886**. S. 320. — [181b] *Forßner*, Schwangerschaft u. Zuckerkrankheit. Nordd. med. A. Festschr. f. Berg. **1911**. Separatabdruck. — [182] *F. Hirschfeld*, Schwangerschaft u. Zuckerkrankheit. Berl. kl. Woch. **1910**, S. 1053. — [183] *Offergeld*, Diabetes u. Generationsorgane (Lit.!) Würzburg **1909**. — [184] *H. Neumann*, Gravidität u. Diabetes. Zt. f. kl. Med. **1910**. LXIX, S. 474. — [185] *v. Noorden*, s. Lit. Nr. 1, S. 210.

6. Haut.

[186] *Pringsheim*, Darstellung u. chem. Beschaffenheit d. Xanthomsubstanz. Bioch. Zt. **1909**, XV, S. 52.

7. Nervensystem.

[187] *Lépine*, Diabète sucré. Lit. Nr. 1, S. 558.

Coma dyspnoicum. [188] *Kußmaul*, Z. Lehre v. Diabetes melitus. A. f. kl. Med. **1874**, XIV, S. 1. — [189] *Naunyn*, Diabetes melitus. Lit. Nr. 1, S. 327. — [190] *A. Magnus-Levy*, Das Coma diabeticum. Halle a. S. **1909**. — [191] *Münzer* u. *Straßer*, Acetessigsäure u. Coma diabeticum. A. f. exp. Path. **1892**, XXXII, S. 372. — [192] *Magnus-Levy*, Oxybuttersäure u. Coma diabeticum. A. f. exp. Path. **1899**, XLII, S. 149. — [193] Spitzer, Traumatisches Coma diabeticum. D. med. Woch. **1900**, Nr. 47. — [194] *Mohr* u. *Löb*, Diabetische Acidosis. Zbl. f. Stoffw. **1904**, III, S. 193. — [195] *Joslin*, Metabolim in diabetic coma. J. med. research. **1901**, VI, S. 316. — [196] *Grube*, Geheilter Fall v. Coma diabeticum. Berl. kl. Woch. **1904**, S. 915. — [197] *Minkowski* Mitt. aus d. Königsberger Klinik. Leipzig **1888**, S. 174. — [198] *Fr. Kraus*, Alkalescenz des Blutes in Krankheiten. Zt. f. Heilk. X. — [199] *H. Benedikt*, D. Hydroxylionengehalt des Diabetikerblutes. Pflügers A. **1906**, CXV, S. 106. — [200] *Wilbur*, Acidosis. J. of. Am. ass. **1904**, S. 1228. — [201] *Marx*, Wirkung d. buttersauren Natrons. Zt. f. kl. Med. 1911, LXXI, S. 165. — [202] *Ehrmann*, *Esser*, *Löwy*, Experimentelles Koma. Zt. f. kl. Med. **1912**, LXXII, S. 496 ff.

8. Bewegungsorgane.

[203] *Frerichs*, Diabetes. S. 143. — [204] *Verneuil*, *Lépine*, Diabète sucre. S. 589.

9. Auge.

[205] *Schmidt-Rimpler*, Erkrankungen des Auges. Nothnagels Handb. d. spez. Path. **1898**, S. 333. — [206] *v. Noorden*, s. Lit. Nr. 1, S. 216. — [207] *Hirschberg*, Diabet. Erkrankungen d. Sehorgans. D. med. Woch. **1890**, Nr. 51; **1891**, Nr. 13. — [208] *Naunyn*, Diab. mel., s. Lit. Nr. 1, S. 326.

VII. Theoretisches.

[209] *Heinsheimer*, Ursachen d. Zuckerausscheidung. Zt f. exp. Path. **1906**, II, S. 670. — [210] *Mohr*, Unters. ü. Diab. mel. Zt. f. exp. Path. **1907**, IV, S. 710. — [211] *Seo*, Muskelarbeit u. Zuckerausscheidung. A. f. exp. Path. **1908**, LIX, S. 341. — [212] *Kaufmann*, Cpt. r. d. l. Soc. de Biol. **1894**, XLVI, S. 233; **1895**, XLVII, S. 1665. — [213] *Hédon*, Pathogenie du diabète. A. d. phys. **1893**, XXIV, S. 245. — [214] *Porges*, Resp. Quotient nach Ausschaltung d. Abdominalorgane. Bioch. Zt. **1910**, XXVII, S. 130. — [215] *Porges* u. *Salomon*, Resp. Quotient pankreasdiabet. Hunde. Bioch. Zt. **1910**, XXVII, S. 143. — [216] *Rolli*, Z. Theorie u. Therapie d. Diabetes. A. f. kl. Med. **1912**, CV, S. 495. — [217] *Fischler* u. *Gräfe*, Einfluß und Leberausschaltung auf d. resp. Quotienten. A. f. kl. Med. **1912**, CVIII, S. 516. — [218] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit. 6. Aufl. S. 161 ff. — [219] *Meißl*, Zt. Biol. **1886**, XXII, S. 63. — [220] *Minkowski*, A. f. exp. Path. **1893**, XXXI. — [221] vgl. *Magnus-Levy*, Stoffw. d. Kohlenhydrate. Hdb. d. Bioch. 1. Aufl **1909**, IV, 1. Halbband, S. 361.

VIII. Therapie.

[222] *G. Zülzer*, Versuch e. specif. Fermenttherapie bei Diab. mel. Zt. f. exp. Path. **1908**, V, S. 307. — [223] *H. Strauß*, Th. d. G. August **1911**. — [224] *Magnus-Levy*, Diabetikergebäcke des Handels. Berl. kl. Woch. **1910**, Nr. 6. — *G. Rosenfeld*, Z. Chemotherapie d. Zuckerkrankheit. Berl. kl. Woch. **1911**, S. 1313. — [226] *E. Lampé*, Glucoheptonsäurelacton b. Diab. Th. d. G. **1912**, S. 244.

Haferkuren etc. [227] *v. Noorden*, Haferkuren b. schwerem Diabetes. Berl. kl. Woch. **1903**, S. 36. — [228] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit, 6. Aufl. S. 327. — [229] *Falta*, Therapie des Diab. mel. Erg. d. inn. Med. **1908**, II, S. 119. — [230] *Lampé*, Haferkuren b. Diab. mel. Zt. f. diät. phys. Th. **1909**, XIII, S. 213. — [231] *Magnus-Levy*, Haferkuren b. Diab. mel. Berl. kl. Woch. **1911**, Nr. 27. — [232] Diskussion über Haferkuren. Kongr. f. i. Med. **1911**, S. 246. — [233] *L. Blum*, Weizenmehlkuren b. Diabetes. Münch. med. Woch. **1911**, S. 1433. — [234] *L. Blum*, Pflanzeneiweiß in d. Behandl. d. Diabetes. Berl. kl. Woch. **1911**, S. 1413. — [235] *Klotz*, Kohlenhydratkuren b. Diabetes. Würzburg **1911**. — [236] *Klotz*, Abbau v. Weizen- u. Hafermehl b. Phlorrhizinhund. Zt. f. exp. Path. **1911**, IX, S. 539. — [237] *Klotz*, Unters. am Phlorrhixinhund. Zt. f. exp. Path. **1911**, VIII, S. 601. — [238] *G. Klemperer*, Verwertung reinen Traubenzuckers im Diab. Th. d. G. **1911**, S. 447. — [239] *S. Lang*, Einwirkung d. Pankreasdiastase auf verschied. Stärkearten. Zt. f. exp. Path. **1911**, VIII, S. 279. — [240] *Lipetz*, Über die v. Noordensche Haferkur. Zt. f. kl. Med. **1905**, LVI, S. 188. — [241] *Schirokauer*, Haferkur u. Blutzuckergehalt. Berl. kl. Woch. **1912**, S. 1129. — [242] *Düring*, Ursache u. Heilung d. Diab. mel. 4. Aufl. Hannover **1892**. — [243] *Finkler*, Diskuss. ü. Diab. melitus. Kongr. f. i. Med. **1886**, S. 199. — [244] *Seichter*, Massage u. Zuckerausscheidung b. Diabetes melitus. Dr.-Diss. Halle **1896**. — [245] *E. Külz*, Beiträge etc. I, S. 31. — [246] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit. S. 265. — [247] *Glax*, Balneotherapie. **1900**, II, S. 58. — [248] *Kaufmann*, Medikamentöse Behandlung d. Diabetes. Zt. f. kl. Med. **1903**, XLVIII, S. 260.

Arzneibehandlung. [249] *Kaufmann*, s. Lit. Nr. 248. — [250] *Naunyn*, Diabetes. S. 433. — [251] *v. Noorden*, Zuckerkrankheit. S. 272. — [252] *Langergren*, Beitr. z. Diabeteslehre. Nordd. med. A. **1910**, Nr. 10. — [253] *Külz*, Beiträge. I, S. 77. — [254] *Magnus-Levy*, Das Coma diabeticum u. seine Behandlung. Halle **1909**. — [255] *Klemperer*, Operation b. diabetischer Gangrän. Th. d. G. **1907**, Nr. 16.

Maltosurie, Pentosurie, Lävulosurie, Lactosurie:

Maltosurie.

In einzelnen Fällen von Diabetes melitus ist Maltose neben Traubenzucker im Harn gefunden worden. (Maltose dreht stärker, reduziert aber schwächer als Glucose; nach Kochen mit verdünnten Säuren nimmt die Drehung ab, die Reduktionskraft zu. Darauf beruht in den bisherigen Fällen der Nachweis. Der Nachweis des charakteristischen und entscheidenden Osacons ist bisher noch nicht erbracht worden.) Der höchste Gehalt des Urins an Maltose betrug in einem eigenen Falle 1·5% neben 2% Glucose; sonst war er stets geringer als 1 oder $^{1}/_{2}$%.

Die Ausscheidung beruht wohl auf einer relativen Insuffizienz der fermentativen Spaltung durch die Maltose (im Darmlumen selbst und im Körperinnern). Vielleicht daß man sie bei reichlichem Genuß von Maltose (Bier) häufiger im Harn finden wird. Eine selbständige klinische Bedeutung kommt der Maltosurie im Gesamtbilde des Diabetes melitus nicht zu.

Literatur: *C. Neuberg,* Maltosurie. Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels. **1908,** II, S. 242.

Glucoheptose

will *F. Rosenberger* einmal im Harn gefunden haben. Die chemische Charakterisierung des Zuckers ist aber nicht genügend scharf gewesen.

Literatur: *F. Rosenberger,* Eine Heptose im menschlichen Urin. Zt. f. phys. Chem. **1906,** XLIX, S. 202.

Lävulosurie.

Die Ausscheidung von Fructose im Harn, Lävulosediabetes, ist ein seltenes Ereignis. Aus Gründen der Übersichtlichkeit, nicht aus prinzipiellen, kann man unterscheiden:

1. Fälle von reiner Fructosurie (*Seegen, Külz, Rosin* und *Laband, W. Schlesinger, Lépine* und *Boulu, O. Neubauer, Schwarz, Strauß* und *Friedmann* u. a.) und

2. solche von gemischter Meliturie, *a)* vorwiegende, meist geringe Lävulosurie neben geringer Gyklosurie (*Zimmer, R. May, Lion, Neubauer*), *b*) das angebliche Vorkommen kleiner Mengen von Lävulose neben reichlichen Mengen von Glucose bei Fällen, die sich chemisch und klinisch als echter Diabetes kennzeichnen.

Sehen wir von den unter 2 *b* genannten Fällen ab, so handelt es sich zumeist um eine relativ harmlose Stoffwechselanomalie von begrenztem Umfang und ohne progressiven Charakter, demgemäß auch ohne wesentliche klinische Bedeutung. Meistens handelt es sich um geringe Mengen, bis 2% 20—40 *g* am Tage nicht überschreitend. Polyurie ist nicht vorhanden.

Wenn auch infolge der nahen Verwandtschaft der wechselseitige Übergang von Fructose und Glucose sich im Reagensglase (unter dem Einflusse von OH-Ionen leicht vollzieht, so scheint doch die Umwandlung im Tier-

körper sich im wesentlichen nur in der einen Richtung, vom Fruchtzucker zum Traubenzucker hin, zu vollziehen. Fruchtzucker ist konstant nur im Fruchtwasser der Huftiere gefunden worden, bei Menschen, Hunden, Katzen und Meerschweinchen ist das Fruchtwasser zuckerfrei. In Ascitesflüssigkeiten fanden *Neuberg* und *Strauß* hie und da Lävulose, meistens nach, gelegentlich aber auch ohne vorgängigen Genuß dieses Zuckers. Beim Lävulosediabetes konnten *Rosin* und *Laband* starke Linksdrehung im enteiweißten Blutfiltrat nachweisen.

Nur in einem einzigen älteren Falle, dem von *Zimmer* und *Czapek,* läßt sich aus dem Vergleich zwischen Drehung und Reduktionskraft die Ausscheidung großer Fruchtzuckermengen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erschließen. Nach meiner Berechnung betrug die Lävuloseausscheidung 192 und 176 *g* neben ähnlichen Mengen von Dextrose. Hier müßte, da so große Mengen von Fruchtzucker in der Nahrung nicht vorkommen, eine Bildung von Fruchtzucker (aus Traubenzucker) angenommen werden. Dagegen ist in fast allen anderen Fällen der rein alimentäre Charakter der Fructosurie erwiesen. Die Lävuloseausscheidung verschwand oder nahm (bis auf Spuren) ab in den Fällen von *Neubauer, Lépine, Schwarz, Seegen, Rosen* und *W. Schlesinger.* Reichliche Amylaceenkost und auch die Zugabe von Dextrose steigerte die Fructosurie in den meisten Fällen entweder gar nicht oder um kleine Beträge bei *Seegen, Schwarz* (und *Rosin?*).

H. Königsfeld spricht von einer enterogenen und einer urinogenen Lävulosurie, d. h. er nimmt eine Umwandlung von Traubenzucker in Fruchtzucker durch den alkalischen Pankreassaft und durch alkalischen Urin bei Genuß von alkalischen Wässern an. Das erscheint vorläufig zweifelhaft, da die Reaktion des Darmchymus und auch die des u n z e r s e t z t e n Urins nach Alkaligenuß nie im chemischen Sinne alkalisch ist. Phenolphthalein wird nicht gerötet, freie OH-Ionen sind darin nicht vorhanden, und nur diese bewirken die Umwandlung von Trauben- in Fruchtzucker. In dem im chemischen Sinne neutralen Blutserum und Darmchymus oder in sodafreier Lösung von Natriumbicarbonat findet die Verwandlung nicht statt.

Für die Behandlung der Lävulosurie genügt es, angesichts des meist alimentären Charakters der Lävulosurie, Rohrzucker, Honig, Obst und Gemüse zeitweise oder dauernd aus der Kost auszuschließen. Damit schwinden auch die häufig bei dieser Anomalie vorhandenen neurasthenischen Beschwerden. Eine etwa noch vorhandene geringe Glykosurie weicht einer zeitweisen Beschränkung der gesamten Kohlenhydrate.

Rosin, Schwarz, Umber und *Schlesinger* geben das Vorkommen kleinerer Mengen von Lävulose, bis zu 1% neben viel Glucose beim echten Diabetes an, u. zw. auf Grund der Differenz zwischen titrimetrischer und polarimetrischer Zuckerbestimmung bei positivem Ausfall der *Seliwanow*schen Probe. Die letztere ist aber, auch in ihren neueren Modifikationen, nicht absolut zuverlässig, sie kann, bei stärkerer Säurekonzentration, längerem Kochen und höherem Gehalt an Glucose auch von letzterer gegeben werden. Auch die

älteren titrimetrischen Zuckerbestimmungen lassen beim Harn meistens zu wünschen übrig. Mit *Bertrands* Methode fand *Borchardt* neuerdings wieder, gleich den Autoren der Siebziger- und Achtzigerjahre, eine relativ gute Übereinstimmung zwischen polarimetrischen und titrimetrischen Zuckerwerten und Ausbleiben der *Seliwanow*schen Reaktion bei vorsichtiger Anstellung der Probe. Ein häufigeres Auftreten von Lävulose neben Glucose im gewöhnlichen Diabetes scheint sonach vorläufig durchaus zweifelhaft.

Ursache der Lävulosurie. Die Ursache der Lävulosurie scheint auf einer Funktionsschwäche der Leber zu beruhen. Die normale ausgeschnittene (Schildkröten-) Leber bildet ja aus Lävulose Glykogen, und dieses Glykogen (Fructogen) scheint, selbst wenn es stabiler sein sollte als das gewöhnliche Glykogen, ausschließlich aus Glykosemolekülen zu bestehen. In vielen Leberkrankheiten ist die Verwertung der Lävulose geschädigt, tritt nach 100 *g* Lävulose eine starke, in einzelnen Fällen enorm hohe Lävulosurie auf (*H. Strauß, H. Umber*). Eine Störung dieser Funktion könnte also zu einer Lävulosurie führen. Auffallend bleibt es freilich, daß größere Mengen eingeführter Lävulose bei Lävulosediabetes doch zum weitaus größten Teil verbrannt werden, was sämtliche Autoren übereinstimmend angeben.

Literatur: Übersicht: *C. Neuberg*, Fructosurie. Hdb. d. Pathol. d. Stoffw. Berlin **1907**, II, S. 212. – *Magnus-Levy*, Stoffwechsel d. Kohlenhydrate. Hdb. d. Biochemie. **1908**, 1. Aufl. IV, S. 385, 390. – *Seegen*, Lävulose im diabet. Urin. Zbl. f. d. med. Wiss. **1884**, S. 753. – *Külz*, Linksdrehende Zuckerarten im diabet. Harn. Zt. f. Biol. **1884**, XXVII, S. 228. – *Rosin u. Laband*, Spontane Lävulosurie. Zt. f. kl. Med. **1902**, XLVII, S. 282. – *W. Schlesinger*, Lävolusediabetes. A. f. exp. Path. **1903**, L. S. 273. – *Lepiné u. Boulu*, Sucres du sang. Cpt. r. de Biol. **1901**, CXXXIII, S. 138. – *O. Neubauer*, Z. Kenntnis d. Fructosurie. Münch. med. Woch. **1905**, S. 1525. – *L. Schwarz*, Ü. Diabetes. A. f. kl. Med. **1903**, LXXVI, S. 279 ff. – *Strauß u. Friedemann*, Nach. Zbl. f. i. Med. **1912**, I, S. 180; A. of. int. med. **1912**, IX, S. 99. – *Zimmer*, Lävulose im Harn eines Diabetikers. D. med. Woch. **1876**, S. 329. – *R. May*, Lävulosurie. A. f. kl. Med. **1896**, LVII, S. 279. – *Lion*, Frucht- u. Traubenzucker im Harn. Münch. med. Woch. **1903**, S. 1115. – *Neuberg u. Strauß*, Fruchtzucker in menschl. Körpersäften. Zt. f. phys. Chem. **1902**, XXXVI, S. 227. – *H. Königsfeld*, Lävulosurie b. Diab. mel. Zt. f. klin. Med. **1910**, LXVIII, S. 293; Lävulosereaktion. Zt. f. Biochem. **1912**, XXXVIII, S. 310. – *L. Borchardt*, Diabet. Lävulosurie. Zt. f. phys. Chem. **1909**, LX, S. 411. – *Umber*, Ausscheidung u. Assimilation von Fruchtzucker. Salkowski-Festschr. Berlin **1904**, S. 375. – *H. Strauß*, Funktionsprüfung der Leber. D. med. Woch. **1901**, Nr. 44 u. 46.

Lactosurie und Galaktosurie.

1. **Die Lactosurie der Frauen in und nach der Gravidität.** Allemal, wenn sich in der tätigen Milchdrüse reichlich Milch bildet und nicht oder nicht genügend nach außen entleert wird, tritt Zucker im Harn auf. Als Zucker wurde der reduzierende Körper von *Blot* erkannt, als Milchzucker von *Hofmeister*[3] und *Kaltenbach*[4] charakterisiert. Die Herkunft des Zuckers aus der Milchdrüse bewies *de Sinéty*[5] schon in den Siebzigerjahren durch ein schönes, seitdem mehrfach bestätigtes Experiment: Entfernt man trächtigen oder milchenden Tieren die Brustdrüsen, so hört die Lactosurie sofort auf. Die Lactosurie zeigt somit kein pathologisches Geschehen, keinen Defekt in den Stoffwechselvorgängen an, sondern ist ein physiologischer Vorgang. Da die

Körperzellen kein milchzuckerspaltendes Ferment besitzen, so wird der aus der gestauten Milchdrüse in den Säftestrom übergetretene Milchzucker unverbrannt ausgeschieden. Die Geburtshelfer sehen eine deutliche Lactosurie vor der Geburt als Gewähr für eine gute Funktion der Milchdrüse an.

Entsprechend der Abhängigkeit von der Tätigkeit der Milchdrüse tritt die Lactosurie in der Gravidität nur in den Tagen kurz vor der Geburt auf, seltener schon einige Wochen vorher. In dieser Zeit ist sie gering und übersteigt selten $^1/_2\%$. Nach der Geburt, bei stärkerer Tätigkeit der Milchdrüse tritt mehr Zucker in den Harn über, wenn die Mutter entweder gar nicht stillt oder das Kind die Milch ungenügend absaugt, am meisten dann, wenn das Kind plötzlich abgesetzt wird; doch übersteigt die Menge auch dann 1—2% fast nie (*Ney*[6], *Hempel, Zacharjewski*[7]). Die Tagesmenge geht über 20 *g* (*Naunyn*[8]) kaum je hinaus. Die Lactosurie dauert meistens nur einige Tage, eben so lange, bis die außer Benutzung gesetzte Milchdrüse ihre Tätigkeit einstellt.

Erwähnt sei noch, daß reichlicher Genuß von Traubenzucker die Lactosurie steigert (*Zülzer*[9], *N. Heß*[10]), vermutlich dadurch, daß das reichliche Zuckerangebot die Bildung von Milchzucker steigert.

Klinisch ist die Lactosurie, die ja ein physiologischer Vorgang ist, bedeutungslos; man muß sich nur hüten, eine unschuldige Lactosurie als echten Diabetes aufzufassen. Davor schützt ja schon das strenge Gebundensein der Zuckerausscheidung an bestimmte Perioden und Störungen des Milchgeschäftes. Viel wichtiger ist es, einen echten, während der Schwangerschaft auftretenden Diabetes melitus nicht als harmlose Milchzuckerausscheidung abzutun, was hier und da noch geschehen ist. Eine Lactosurie tritt fast nie vor der letzten Woche oder dem letzten Monat der Schwangerschaft auf, außer natürlich in den Fällen von Abort oder vorzeitiger Geburt.

Zur Unterscheidung des Milchzuckers von der Glucose dient außer der übrigens vorsichtig zu handhabenden, *Rubner*schen Probe, die fehlende Vergärbarkeit durch Reinhefe; zur exakten Charakterisierung gehört aber doch entweder die Darstellung der Schleimsäure oder die des Osazons. Dieses ist im Gegensatz zum Glucosazon in der Wärme leicht löslich.

2. **Lactosurie und Galaktosurie der Säuglinge.** Der Harn magenkranker Säuglinge enthält nicht selten einen reduzierenden Stoff. Die Vermutung von *Groß*, daß er Milchzucker sei, ist durch *Langstein* und *Steinitz*[11] erwiesen worden. Offenbar liegt hier eine Verminderung, eine Insuffizienz der Spaltung des Milchzuckers in der Darmwand vor, wenngleich das Ferment nicht völlig zu fehlen braucht (*Langstein* und *Steinitz*). Die Ausscheidung durch die Niere erfolgt, weil die Körperzellen bekanntlich den Milchzucker nicht spalten können; doch kann eine Adaptierung an den Übertritt ungespaltenen Milchzuckers in den Körper stattfinden. *Jerome Leopold* sah sowohl beim Kaninchen wie beim menschlichen Säugling bei fortgesetzter subcutaner Zufuhr von Milchzucker allmählich immer größere Mengen des Zuckers verschwinden, offenbar durch Anpassung, d. h. durch Bildung einer Lactase.

Neben dem Milchzucker finden sich manchmal auch Galaktose im Urin (*Langstein* und *Steinitz*, *L. F. Meyer*), fast nie Glucose, wie ja bekanntlich die Galaktose der weit schwerer angreifbare Zucker ist. Da diese Galaktosurie bei der bedeutenden Unterernährung der kranken Kinder, also schon bei recht kleinen Mengen von Milchzucker stattfindet, so liegt hier eine schwere Störung des Stoffwechsels vor. Diese ist wahrscheinlich auf die Leber zu beziehen. Bei Leberkranken sinkt die Assimilationsgrenze für Galaktose sehr stark.

Literatur: [1] *C. Neuberg*, Lactosurie. Hdb. d. Pathol. d. Stoffw. Berlin **1907**, II, S. 238. — [2] *Magnus-Levy*, Lactose u. Galaktose. Hdb. d. Biochem. 1. Aufl. Jena **1908**, IV[1], d. i. Bd. 4, 1. Hälfte, S. 378. — [3] *Hofmeister*, Ü. Lactosurie. Zt. f. phys. Chem. **1877**. I, S. 101. — [4] *Kaltenbach*, Lactosurie. Zt. f. phys. Chem. **1878**, II. S. 360. — [5] *de Sinéty*, Cpt. r. de Biol. **1873**, S. 188; **1898**, L, S. 754. — [6] *J. Ney*, Zucker im Harn v. Schwangeren. A. f. Gyn. **1889**, XXXV, S. 239. — [7] *Zacharjewsky*, Stickstoffwechsel während der Schwangerschaft. Zt. f. Biol. **1894**, XXX, S. 368. — [8] *Naunyn*, Diabetes melitus. 2. Aufl. **1906**, S. 38. — [9] *Zülzer*, Puerperale Lactosurie. v. Noordens Beiträge. **1894**, H. 2, S. 46. — [10] *N. Heß*, bei Naunyn, Diabetes melitus. 2. Aufl. **1906**. — [11] *Langstein u. Steinitz*, Lactase u. Zuckerausscheidung bei magendarmkranken Säuglingen. Hofmeisters Beitr. **1906**, VII, S. 575.

Pentosurie.

Bei der von *Salkowski* und *Jastrowitz* entdeckten Pentosurie liegt eine Ausscheidung eines Zuckers mit 5 Kohlenstoffatomen vor. Die Pentosen reduzieren ebenso wie die Hexosen, sie bilden charakteristische Osazone, dagegen sind sie nicht gärfähig. Die Pentose des Urins ist Arabinose, u. zw. eine racemische, sie dreht das Licht nicht* (*Neuberg*). Sie ist verschieden von der Nucleoproteidpentose der Organe. Diese ist nach *Neuberg* Xylose oder nach *Levene* Ribose.

Die Pentosurie ist eine reine Stoffwechselanomalie ohne wesentliche klinische Bedeutung, analog der Alkaptonurie, der Cystinurie u. s. w. Wie diese ist sie mehrfach bei Geschwistern beobachtet worden (*Bial*, *Blumenthal*, *Brat*). Unter den bisher beschiebenen etwa 30 Fällen sind Männer und Frauen von 15—62 Jahren vertreten. Die damit Behafteten sind entweder ganz gesund oder bieten allgemeine neurasthenische Symptome oder auch gewisse zufällig damit verknüpfte Leiden, wie Chlorose, Magendarmbeschwerden, Obstipation, Ischias u. s. w. Die Ausscheidung dauert meist jahrelang, ihr Verschwinden beobachteten *Colombini*, ferner, *Schüler*, letzterer gleichzeitig mit dem Abklingen einer Albuminurie. Das gleiche habe auch ich gesehen. Eine andere Patientin von *Schüler* stammte aus diabetischer Familie. *Salkowski* und *Blumenthal* beobachteten je einmal das Auftreten von 0·5—1 % Glucose im Harn neben Arabinose.

Dennoch besteht weder chemisch noch klinisch ein Zusammenhang mit dem echten Diabetes melitus. Pentosen und Traubenzucker verwandeln sich nicht ineinander. Die kleinen beim echten Diabetes gefundenen Pentosemengen

* Kleine Mengen rechtsdrehender Linksarabinose sind gefunden worden von *Luzzato* und von *Schüler*, sowie von *Blumenthal* und *Bial*, von letzteren beiden neben racemischer Arabinose. Die Anwesenheit von Menthylpentosen nimmt *Brat* auf Grund von spektroskopischen Untersuchungen an.

sind wahrscheinlich mit der Organpentose identisch, sicherlich aber von der Arabinose der Pentosurie verschieden. Die Pentosurie geht nie in Glucosurie über. Vor allem aber handelt es sich bei der Pentosurie nicht um eine progressive Stoffwechselstörung, bei der große, steigende Mengen organischen Materials dem Körper entzogen werden. Die noch unbekannten Muttersubstanzen der Pentose entstehen im Organismus nur in mäßigen Mengen, so daß auch die Ausscheidung der Pentose sich stets in engen Grenzen hält.

Der prozentische Gehalt des Urins an Pentosen geht nicht über 1% hinaus. Die Urinmenge war nie vermehrt; die größte, von *Luzzato* beobachtete Tagesausscheidung war 20 *g*, in den meisten anderen Fällen wurden noch nicht 10 *g* erreicht. Diese Zahlen kennzeichnen die Bedeutungslosigkeit der Pentosurie als quantitative Störung im Gegensatz zum echten Diabetes.

Nach *Neuberg* wären freilich diese Zahlen zu verdoppeln, da die Arabinose, wenigstens teilweise, als gepaarte, nichtreduzierende Verbindung im Harn vorhanden und somit die quantitative Bestimmung durch Reduktionsproben unzuverlässig sei.

Die Pentosurie ist von der Nahrung im wesentlichen unabhängig. Sie sinkt nicht ab bei vollständiger Entziehung der Kohlenhydrate, noch steigt sie bei Zufuhr von Traubenzucker, Fruchtzucker, Rohrzucker, Fleisch und Nucleoproteiden (*Bial, Brat, Blumenthal, Bendix, Tintemann, Luzzato* u. s. w.).

Die Pentosurie ist der einzige Fall, wo im tierischen Stoffwechsel ein racemischer Körper statt eines rechts- oder linksdrehenden auftritt. Diese Anomalie gibt nach *Neuberg* einen Hinweis auf die Muttersubstanz der Pentose. Aus der aktiven Galaktose können sich infolge ihres eigenartigen Baues, der symmetrischen Konfiguration des 2. bis 5. Kohlenstoffatoms optisch-inaktive Körper bilden, wie die Schleimsäure, auch inaktive Galaktose (im Pflanzenreich vorkommend), und dementsprechend vielleicht auch die inaktive Arabinose. Tatsächlich bewirkte Milchzuckerzufuhr bei *Luzzato* und *Schüler* eine Vermehrung der Harnpentose, doch war sie zu gering, um als zwingender Beweis für den Zusammenhang zwischen Galaktose und Pentose zu gelten. Jedenfalls sei daran erinnert, daß Galaktose nicht nur im Milchzucker der Milch, sondern auch im Cerebrin der Nervensubstanz vorkommt.

Auffallend ist, daß nicht nur Xylose, sondern auch eingeführte Arabinose zum weitaus größten Teil verbrannt wird; von 50 *g* erscheinen nur 6 *g* im Harn wieder (*Bial* und *Blumenthal*).

Der Ort der Bildung ist unbekannt; da sich Pentose auch im Blute nachweisen läßt (*Bial* und *Blumenthal*), so ist ihre Bildung jedenfalls nicht, oder nicht ausschließlich, an die Nieren geknüpft.

Die Diagnose der an sich harmlosen Pentosurie ist wichtig, damit die Kranken nicht vom Gespenst des echten Diabetes geängstigt werden. An Pentosurie ist zu denken, wenn der Harn „schußweise", plötzlich, reduziert (was übrigens doch auch manche Urine mit kleinen Zuckermengen tun), und wenn die Zuckerausscheidung sich von der fälschlicherweise eingeleiteten antidiabetischen Kost unbeeinflußt zeigt. Mangelndes Drehungs- und Gär-

vermögen, die Farbenprobe mit Orcin und Salzsäure und Darstellung eines niedrig schmelzenden Osazons (unter 168°) sichern die Diagnose.

Einer diätetischen Behandlung ist die Pentosurie nicht zugänglich, auch ist eine solche angesichts des absolut harmlosen Charakters der Anomalie kein Postulat. Es genügt, die damit behafteten Personen der Bedeutungslosigkeit ihres „Leidens“ zu versichern, und im übrigen nur als Neurastheniker u. s. w. zu behandeln. Für die Aufnahme in eine Lebensversicherung kann sich nach unseren bisherigen Kenntnissen der Arzt nachdrücklich einsetzen.

Literatur: Übersicht: *C. Neuberg*, Physiologie der Pentosen (chemisch). Erg. d. Phys. **1904**, III, S. 415; Handb. d. Physiol. d. Stoffw. Berlin **1907**, II, S. 219. – *Magnus-Levy*, Stoffwechsel d. Kohlenhydrate. Hdb. d. Biochem. **1908**, IV, 1. Hälfte, S. 395, 403. – *Blumenthal*, Pentosurie. D. Kl. **1902**, III, S. 305. – *Salkowski u. Jastrowitz*, E. bisher nicht bekannte Zuckerart im Harn. Zbl. f. d. med. Wiss. **1892**, S. 397. – *C. Neuberg*, Ü. d. Harnpentose. Chem. Ber. **1900**, XXXIII, S. 2243. – *Luzzato*, E. Fall v. Pentosurie. A. f. exp. Path. (Festschrift Schmiedeberg). **1908**, Suppl., S. 366. – *Schüler*, Arabinoseausscheidung im Harn. Berl. kl. Woch. **1910**, S. 1320. – *Bial*, Pentosurie als familiäre Anomalie. Berl. kl. Woch. **1904**, S. 552. – *Brat*, Z. Kenntnis d. Pentosurie. Zt. f. kl. Med. **1902**, XLVII, S. 499. – *Erben*, Fall v. Pentosurie. Prag. med. Woch. **1906**, S. 301. – *Bial u. Blumenthal*, Versuche b. chron. Pentosurie. D. med. Woch. **1901**, Nr. 22.

Intermediäre Stoffwechselstörungen.

Von **Prof. Dr. Fr. Umber**, Berlin-Charlottenburg.

(Mit 1 farbigen Tafel und 2 Textabbildungen.)

Aminosäurediathesen.

Die Kenntnis der intermediären Stoffwechselstörungen ist eine Errungenschaft der modernen physiologischen und klinischen Forschung. Sie setzt die Einsicht voraus in einzelne Phasen der chemischen Wandlungen, die sich vollziehen im Auf- und Abbau der Materie unseres Körpers, jenseits der Darmwand. Die Splitter, die hierbei vorübergehend — gewissermaßen als Zwischenprodukte — im Stoffwechsel auftreten, sind einzelne Bausteine oder deren Derivate, aus denen sich die Moleküle unseres Organismus zusammenfügen. Die hervorragendste Rolle spielen hierbei in der gesamten Tier- und Pflanzenwelt die Eiweißkörper, die in der Form des Protoplasmas die eigentlichen Träger des Lebens darstellen und im lebendigen Organismus einem beständigen Auf- und Abbau unterworfen sind. Nicht allein wegen ihrer merkwürdigen, zum Teil noch unaufgeklärten biologischen Eigenschaften, die das Rätsel des Lebens mit all seinen wunderbaren Erscheinungsformen einschließen, sondern auch wegen ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften nehmen die Eiweißkörper unter den organischen Verbindungen eine Sonderstellung ein. Ihre Konstitution ist heute in ihren Grundzügen geklärt dank der mühevollen, emsigen und erfolgreichen Arbeit vieler Forschungsstätten, unter denen diejenigen von *Hofmeister, Salkowski, Kossel* und vor allem von *Emil Fischer* in erster Linie zu nennen sind. Wir wissen, daß die Elemente des Kohlenstoffs, Wasserstoffs, Sauerstoffs, Stickstoffs und Schwefels sich in ziemlich konstantem Verhältnis im Eiweißmolekül zusammenfinden und daß sich dasselbe aus einzelnen Bausteinen zusammensetzt von der Natur bestimmter Aminosäuren, die miteinander verkoppelt sind. Diese Animosäuren sind also präformiert im Eiweißmolekül vorhanden, und die intermediären Splitter, zu denen die fermentative Stoffwechselarbeit die Eiweißmoleküle zunächst zerschlägt, stellen nichts anderes dar als solche Animosäuren oder ihre einfacheren Kuppelungsprodukte. In den Werkstätten des Stoffwechsels werden sie dann durch allerhand Desamidierungs-, Oxydations- und Reduktionsvorgänge zu den Stoffwechselprodukten umgeformt, als welche sie den Körper in den festen, flüssigen und gasförmigen Ausscheidungsprodukten verlassen.

Die Zahl der bis heute aus den Eiweißspaltprodukten isolierten Aminosäuren ist eine beträchtliche:

Glykokoll (= Aminoessigsäure),
Alanin (= α-Aminopropionsäure),
Valin (= α-Aminoisovaleriansäure),
Leucin (= α-Aminoisobutylessigsäure),
Isoleucin (= α-Amino-β-Methyläthylpropionsäure),
Asparaginsäure (= α-Aminobernsteinsäure),
Glutaminsäure (= α-Aminoglutarsäure),
Prolin (= α-Pyrrolidincarbonsäure),
Oxy-α-Pyrrolidincarbonsäure,

ferner vier Derivate des Alanins:

Phenylalanin (= Phenyl-α-Aminopropionsäure),
Tyrosin (= p-Oxyphenyl-α-Aminopropionsäure),
Tryptophan (= Indol-β-Aminopropionsäure),
Histidin (= Imidazol-α-Aminopropionsäure),
ferner Lysin (= α, ε-Diamino-β-Dithiodilactylsäure),
Arginin (= δ-Guanido-α-Amino-n-Valeriansäure).

Diese drei letztgenannten Diaminosäuren werden auch als Hexonbasen bezeichnet.

Die Spaltungsprodukte des Arginins sind:

Ornithin (= α, δ-Diamino-n-Valeriansäure) und Harnstoff,
Serin (= α-Amino-β-Oxypropionsäure),
Cystin (= α-Amino-β-Thioglycerinsäure, bzw. α-Thio-β-Aminoglycerinsäure).

Außer diesen sicher identifizierten Spaltprodukten des Eiweißes sind noch weitere sekundäre Spaltprodukte, vermutlich aus jenen entstandene, bekannt, z. B. Lysatinin, Guanidin, Diaminoessigsäure, Glucosamin, Skatosin, Galaktosamin und Huminsubstanzen (cf. *Cohnheim*[1], *Abderhalden*[2]): Durch Verkettung einzelner dieser Aminosäuren ist es sogar *Emil Fischer*[3] und seinen Schülern gelungen, synthetische Verbindungen, „Peptide", aufzubauen, welche zum Eiweißmolekül unzweifelhaft in nahen verwandtschaftlichen Beziehungen stehen. Desgleichen ist es gelungen, durch künstliches Zusammenfügen aller bisher bekannten, völlig abgebauten Bausteine der Proteine in der Form von Aminosäurengemischen Eiweiß in der Ernährung des Versuchstieres qualitativ und quantitativ zu ersetzen, womit das Problem der Vertretung kompliziert gebauter Nahrungsstoffe durch ihre einfachsten Bausteine gelöst erscheint (*Abderhalden*[4]). Die große Zahl der bisher bekannten und isolierten Bausteine des Eiweißmoleküls läßt leicht verstehen, daß die Varianten des Eiweißes je nach den Mengenverhältnissen der sie zusammensetzenden Aminosäuren außerordentlich zahlreich sein können. Jede Tiergattung, jede Tierart und vielleicht sogar jedes Individuum — sagt *Abderhalden* mit Recht — hat sein eigenes Eiweiß.

Die durch Einwirkung proteolytischer Fermente des intermediären Zellstoffwechsels auf das Eiweißmolekül entstandenen höheren und tieferen intermediären Spaltprodukte werden nun, soweit sie nicht zum Umbau, bzw. Aufbau verwendet werden, normalerweise im Stoffwechsel zu den bekannten Stoffwechselendprodukten abgebaut und verlassen den Körper als definitive Ausscheidungsprodukte.

Erfahrungen in der menschlichen Pathologie haben indessen gezeigt, daß seltenerweise Stoffwechselstörungen zu beobachten sind, deren Wesen darin zu suchen ist, daß eine Insuffizienz des Zellstoffwechsels in der weiteren Verwertung bestimmter Aminosäuregruppen, also bestimmter Eiweißbausteine, besteht. Hier erscheinen dann die normalerweise nur intermediär auftretenden Abbauprodukte des Eiweißstoffwechsels in den Ausscheidungen und stellen also so für den in ganz specifischer Richtung insuffizienten Stoffwechsel Endprodukte dar. Der Nachweis eines derartigen intermediären Abbauproduktes unter den Stoffwechselendprodukten der Ausscheidungen zeigt uns hier mit Sicherheit den Ausfall eines bestimmten physiologischen Prozesses im intermediären Zellstoffwechsel an. Von solchen intermediären Störungen des Eiweißstoffwechsels sind uns bis heute drei verschiedene Erscheinungsformen bekannt: die Cystinurie, bei welcher die schwefelhältige Aminosäure (= Cystin) unverändert im Harn ausgeschieden wird, die Alkaptonurie, bei welcher die intermediären Abbauprodukte des Tyrosins und Phenylalanins als Alkaptonsäuren, und schließlich die Diaminurie, bei welcher die intermediären Abbaustufen des Lysins, bzw. Arginins als Cadaverin und Putrescin ausgeschieden werden. Es handelt sich also bei diesen drei intermediären Anomalien des Eiweißstoffwechsels um Aminosäurediathesen, auf die wir unten näher eingehen wollen. Man hat sich allmählich gewöhnt, diesen Anomalien als Hauptrepräsentanten intermediärer Stoffwechselstörungen eine gewisse Sonderstellung zuzuweisen. Aus didaktischen Gründen mag das gerechtfertigt erscheinen, indessen muß man sich doch bewußt sein, daß es nach unseren heutigen Kenntnissen eigentlich nicht mehr zulässig ist, zwischen Störungen des Gesamtstoffwechsels und Störungen des intermediären Stoffwechsels Grenzen zu ziehen. Man denke z. B. nur an die Bedeutung der intermediären Vorgänge im Zellstoffwechsel des Diabetikers oder Gichtikers! Zucker und Acetonkörper im Harn des schweren Diabetikers, Harnsäure, Glykokoll im Harn der Gichtkranken sind schließlich zum Teil auch nichts anderes, als intermediäre Stoffwechselprodukte, denen gegenüber der Zellstoffwechsel insuffizient ist!

Cystinurie.

Die Cystinurie, bei welcher ein primäres krystallinisches Eiweißspaltprodukt chronisch im Harn ausgeschieden wird, ist zwar eine sehr seltene, aber für das Verständnis des intermediären Eiweißabbaues ungemein interessante und instruktive Stoffwechselanomalie. Ihre Erkenntnis und richtige Deutung ist durchaus modern, wenn auch *Wollaston*[1] bereits im Jahre 1810 das schwefel-

haltige Cystin in einem Harnstein entdeckt hat. Die Erkenntnis, daß das Cystin ein Abkömmling des Eiweißes ist, war ermöglicht durch die Entdeckung von *K. A. H. Mörner*[2], daß der Schwefel im Eiweißmolekül ganz oder zum größten Teil in einer Gruppe gebunden ist, welche bei der hydrolytischen Spaltung Cystin liefert, ein Befund, den bald nachher auch *Embden*[3] bestätigt hat. Die wirkliche Konstitution des Cystins haben denn gleichzeitig *E. Friedmann*[4] und *C. Neuberg*[5] aufgeklärt. Ersterer nahm das Cystin als Ausgangsmaterial, welches nach *Mörner* leicht bei der Hydrolyse von Hornsubstanz gewonnen werden kann, während *Neuberg* die Konstitution des Cystins aus Cystinsteinen aufklärte. Es wurde damit die ältere, von *Baumann* geschaffene, an sich wenig plausible Vorstellung widerlegt, daß das Cystin, resp. dessen Reduktionsprodukt, das Cystein, ein NH_3-Additionsprodukt der Thiobrenztraubensäure sei. *Neuberg* und seine Mitarbeiter konnten den Beweis liefern, daß das Cystein der Hornsubstanz, das als Proteincystin bezeichnet wurde, nicht ganz identisch ist mit demjenigen der Cystinsteine, dem Steincystin. Das Proteincystin krystallisiert ausschließlich in sechsseitigen Tafeln und stellt das Disufild der α-Amino-β-Thioglycerinsäure dar: $CH_2 . SH — CH . NH_2 — CO . OH$, das Steincystin krystallisiert dagegen in Nadeln und ist die strukturisomere α-Thio-β-Aminoglycerinsäure: $CH_2 . NH_2 — CH . SH — CO . OH$. Die beiden Aminosäuren zeigen also in ihrer reinen optisch-aktiven Form differente Krystallform, u. zw. krystallisiert das Proteincystin in sechsseitigen Tafeln, das Steincystin ausschließlich in Nadeln. Cystinsteine können beide Isomere enthalten, was unter dem Mikroskop an den beiden verschiedenen Krystallformen leicht zu erkennen ist. Ein von *Emil Fischer* und *Suzuki*[6] untersuchter Cystinstein enthielt sogar nur Proteincystin. In chemischer Hinsicht haben die beiden Isomere weitgehende Ähnlichkeit. Indessen bestehen doch gewisse, von *Neuberg* und *Mayer* betonte Unterschiede, von denen folgende hier hervorgehoben seien: Proteincystin hat in salzsaurer Lösung die specifische Drehung — 224°, Steincystin — 206°. Racemisches Proteincystin krystallisiert in tyrosinähnlichen Nadelbüscheln und Kugeln, racemisches Steincystin ist amorph. Der Schmelzpunkt des Proteincystins ist nicht feststellbar, da es sich von 258—261° an langsam zersetzt, diejenige des aktiven Steincystins dagegen liegt bei 190—192°. Letzteres ist auch leichter wasserlöslich. Die Benzoylverbindung des Proteincystins schmilzt bei 182—184° (korr.), diejenige des Steincystins bei 157—159° (korr.). Im Steincystin scheint der Schwefel viel lockerer zu haften als im Proteincystin. Ein wichtiger biologischer Hinweis auf die Verschiedenheit der beiden Isomere, die von *Emil Fischer* und *Suzuki* angezweifelt wird, liegt auch in der von *Löwy* und *Neuberg* gefundenen Tatsache, daß der Cystinuriker per os verabreichtes Proteincystin glatt wieder als solches ausscheidet, während er das isomere Steincystin abzubauen vermag, unter entsprechender Vermehrung des Sulfats und des neutralen Schwefels im Harn. Der Gesunde verbrennt beide Isomere glatt, vom Proteincystin sogar 8 *g* auf einmal verabfolgt. Freilich scheint das nicht bei allen Cystinurikern so zu sein: *Hele*[7] hat z. B. die Beobachtung

gemacht, daß seine Cystinuriker Cystin, das sie im Harn ausschieden — und das Cystin des Cystinurikers ist nach *Neuberg* Proteincystin — in normaler Weise abbauten, das gleiche berichtet *Thiele*[8] bei seinem Fall. *Wolff* u. *Shaffer*[9] haben sogar subcutan injiziertes Cystin beim Cystinuriker teilweise oxydiert werden sehen. Der normale Hund verbrennt subcutan injiziertes Proteincystin, langsam intravenös injiziertes ebenso, bei schnellerer intravenöser Injektion von Cystin kann dasselbe wieder zur Hälfte unverändert im Urin erscheinen (*L. Blum*[10]).

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse müssen wir annehmen, daß die beiden Isomere, sowohl das Proteincystin als auch das Steincystin, im Eiweißmolekül präformiert vorhanden sind (*Karl Neuberg* u. *Paul Mayer*). Das Cystin des intermediären Stoffwechsels steht in naher verwandtschaftlicher Beziehung zum Taurin der Galle. *Friedmann* u. *G. v. Bergmann*[11] und *J. Wohlgemuth*[12] haben den experimentellen Beweis erbracht, daß der Organismus aus dem zugeführten Cystin bei Gegenwart von Cholsäure Taurin bildet. Das Cystein, bzw. sein Oxydationsprodukt, das Cystin, ist ein wesentlicher und konstanter Zellbestandteil und findet sich in allen Organsäften, besonders reichlich in der Leber, wo es, wie eben erwähnt, eine Quelle für einen wesentlichen schwefelhaltigen Bestandteil der Galle, das Taurin, darstellt. Sämtliche Schwefelverbindungen des Harns, die als Sulfate, Äthersulfate und Neutralschwefel vorkommen, sind Umwandlungsprodukte des dem normalen Eiweißabbau entstammenden Cystins. Nach der Verfütterung von salzsaurem Cystein erscheinen zwei Drittel davon im Harn als Sulfate, ein Drittel als neutraler Schwefel wieder (*Goldmann*[13]). Cystin selbst wird dabei nicht ausgeschieden, aber es erhöht neben der Ausscheidung der Sulfate besonders den Neutralschwefel und läßt unterschwefligsaure Salze im Harn auftreten (*J. Wohlgemuth*[12]). Cystin kommt im normalen Harn auch nicht einmal in Spuren vor.

Das Wesen der Cystinurie liegt in einer Anomalie des intermediären Eiweißabbaues dergestalt, daß die schwefelhaltigen Aminosäuren, das Proteincystin sowie das Steincystin, nicht in der normalen Weise abgebaut werden können und unverändert durch die Nieren in den Harn abgeschieden werden. Bei manchen Cystinurikern scheint es sich nur um eine ganz isolierte Insuffizienz des Stoffwechsels diesen Thioaminosäuren gegenüber zu handeln. Das sind wohl die leichten Fälle von Cystinurie. In der Regel scheint es sich aber um eine tiefer greifende Störung in der Verwertung der beim Eiweißabbau entstehenden Aminosäuren zu handeln, die sich nicht allein auf das Cystin beschränkt, sondern auch andere Aminosäuren, z. B. Tyrosin, Asparagin, Arginin, Lysin betrifft. Von den beiden letztgenannten Spaltprodukten abstammende Diamine können, wie das von *Baumann, Brieger* u. *Stadthagen* u. a. beobachtet worden ist, in seltenen Fällen spontan neben dem Cystin im Harn ausgeschieden werden. Das sind dann Fälle von spontaner Diaminurie, auf die wir im nächsten Kapitel näher eingehen werden. Die Insuffizienz gegenüber diesen Aminosäuren kann aber beim Cystinuriker auch völlig latent

sein und erst dann hervortreten, wenn in der Aminosäurenzufuhr eine gewisse Toleranzgrenze überschritten wird, ähnlich wie wir das von der Glykosurie des Diabetischen kennen. So beobachteten z. B. *Löwy* u. *Neuberg*, daß ihr Cystinuriker, der spontan außer Cystin keine Aminosäure ausschied, von 6 *g* Tyrosin, per os zugeführt, 5 *g* wieder unverändert im Harn ausschied, von 5 *g* Asparaginsäure ca. 3, 4 *g*, und es ist wohl kein Zweifel, daß derselbe gegenüber jeder anderen Monoaminosäure der α-Reihe die entsprechende herabgesetzte Toleranz aufgewiesen hätte. Auch bestand dieselbe gegenüber den Diaminosäuren, wie sich bei der Verabreichung von Arginin und Lysin herausstellte. Doch werden diese Eiweißabbauprodukte des Eiweißes nicht unverändert, wie die α-Monoaminosäuren, ausgeschieden, sondern in etwas veränderter Form, u. zw. als Derivate der Diaminosäuren. Das Lysin: $CH_2\ NH_2 - (CH_2)_3 - - CH . NH_2 . CO . OH$ wurde als Pentamethylendiamin (C a d a v e r i n) im Harn wiedergefunden, das Arginin: $NH_2 . C(NH) - NH . CH_2 - (CH_2)_2 - - CH . NH_2 - CO . OH$ als Tetramethylendiamin (P u t r e s c i n). In beiden Fällen wurde also eine CO_2-Gruppe abgespalten, offenbar durch einen intermediären fermentativen Vorgang, und aus dem Molekül des Arginins wurde außerdem noch ein Cyanamid, resp. Harnstoffrest losgelöst; es handelte sich also bei diesem Cystinuriker um eine gleichzeitig bestehende experimentelle a l i m e n t ä r e D i a m i n u r i e. Indessen traten die Monoaminosäuren sowie die Diamine nur dann im Urin auf, wenn die Substanzen als freie, isolierte Aminosäuren dargereicht wurden. Wir wissen heute, wie eingangs erwähnt wurde, daß die Eiweißkörper der Nahrung vermutlich bis auf die Aminosäuren herunter abgebaut werden müssen, um wieder zum individuellen Körpereiweiß aufgebaut zu werden. Die obenerwähnten Mono- und Diaminosäuren waren also sicherlich auch kontinuierlich bei jenem Cystinuriker im Darmkanal und im intermediären Stoffwechsel vorhanden, wurden aber in normaler Weise verwertet. Der Grund dürfte meines Erachtens wohl darin zu suchen sein, daß es für die Stoffwechselvorgänge einen wesentlichen Unterschied bedeutet, ob es sich um die Verarbeitung von fertigen isolierten Substanzen oder um solche im Status nascendi handelt, die viel leichter angreifbar sind. Der von *Löwy* und *Neuberg* studierte Fall von Cystinurie, der auch per os zugeführtes Proteincystin unverändert wieder ausscheidet, kann auch als Beweis dafür dienen, daß die C y s t i n u r i e, die M o n a m i n u r i e sowie die D i a m i n u r i e sicherlich zum Teil auch eine e x o g e n e ist, d. h. ihre Quelle in den zugeführten Nahrungssubstanzen hat. Da wir aber durch eine Reihe von Beobachtern wissen, daß die Cystinurie ganz unabhängig von der zugeführten Nahrung besteht, daß sogar isoliertes Proteincystin, per os verabreicht, vollständig verbrannt und daher ohne jeden Einfluß auf die Cystinausscheidung sein kann (*Thiele* l. c.), sowie per os verabreichtes isoliertes Glykokoll, Asparagin, Tyrosin von Cystinurikern zu Harnstoff abgebaut werden kann (*C. Alsberg* und *O. Folin*[14], *Charles Simon*[15], *Wolf* und *Shaffer*[9]), muß darum der Schluß gezogen werden, daß die Cystinurie auch e n d o g e n e r Natur ist. Die Größe der endogenen Cystinausscheidung nach länger dauernder, völlig

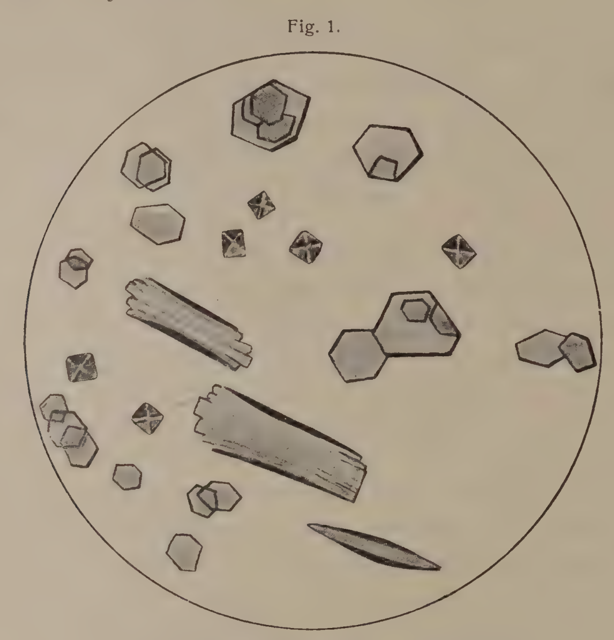
eiweißfreier Nahrung ist meines Wissens bisher beim Cystinuriker noch nicht festgestellt worden. Es dürfte sich da wohl nur um verschiedene Grade einer dem Wesen nach völlig gleichartigen Stoffwechselstörung handeln. Die leichtesten Grade von Aminosäurendiathese scheiden nur endogenes Cystin aus und verbrennen die exogenen Monoaminosäuren sowie die anderen endogenen Monoaminosäuren, die schwereren Fälle sind auch mehr weniger insuffizient gegenüber exogenen Aminosäuren, ja sind sogar unter Umständen nicht mehr im stande, die endogenen Monoaminosäuren zu verbrennen, wie der von *Abderhalden* und *Schittenhelm*[16] beschriebene Cystinuriker, der spontan neben Cystin Tyrosin und Leucin ausschied, oder der von *Garrod* und *Hurtley*[17] beschriebene, der zugleich Tryptophan ausschied. Schließlich kann es sogar zur endogenen Diaminurie neben der Cystinurie kommen. Solche Fälle haben *L. v. Udranski* und *E. Baumann*[18] sowie *Brieger* und *Stadthagen*[19] und *Bödtker*[20] exakt bearbeitet und nachweisen können, daß hier neben Cystin die oben bereits genannten Derivate der Aminosäuren des Lysins und Arginins, nämlich Cadaverin und Putrescin, ausgeschieden wurden.

Was nun die klinische Symptomatologie der Cystinurie betrifft, so handelt es sich hierbei um eine vorzugsweise bei Männern auftretende chronische Ausscheidung des schwerlöslichen Cystins in krystallinischer Form im Harn. Der von *Löwy* und *Neuberg*[5] publizierte Fall, ein 54jähriger Kaufmann, litt z. B. nachweislich bereits seit 18 Jahren an Cystinurie, und es ist wahrscheinlich, daß Konkrementbeschwerden in den Harnwegen, die bei ihm vor 25 Jahren aufgetreten waren, auf derselben Ursache beruhten. Die Annahme ist wohl erlaubt, daß diese Stoffwechselanomalie stets eine angeborene ist, deshalb braucht sie nicht schon in den ersten Lebensjahren manifest zu werden. Die Beobachtungen über Cystinurie sind noch zu neu und zu spärlich, als daß man daraus bestimmte Schlüsse in dieser Richtung ableiten könnte. Es sei darauf hingewiesen, daß auch bei ganz kleinen Kindern schon ziemlich große Cystinsteine gefunden worden sind. So beschreibt z. B. *O. Kleinschmidt*[21] aus dem *Aschoff*schen Institut einen bohnengroßen Stein aus reinem Cystin, der dem Nierenbecken eines $10^1/_2$monatigen Kindes entstammt. *Abderhalden*[22] beobachtete die Stoffwechselstörung bei einem $1^3/_4$-jährigen Mädchen. Auch die Tatsache, daß das Leiden in einzelnen Fällen einen ausgesprochenen familiären Charakter zeigt und erblich erscheint (*Niemann*[23], *W. Ebstein*[24], *E. Pfeiffer*[25], *Mester*[26], *J. Cohn*[27], *Abderhalden*[22], *Achilles Müller*[28] u. a.), spricht wohl in dem Sinne, daß die Cystinurie einen angeborenen Defekt des intermediären Stoffwechsels im Abbau bestimmter α-Aminosäuren darstellt.

Das Cystin des Cystinurikers ist offenbar Proteincystin (*Löwy* und *Neuberg*). Es tritt im Harn entweder in gelöster Form auf und wird dann erst durch schwaches Ansäuern desselben mit Essigsäure und allmähliches Einengen zur Abscheidung gebracht, oder aber es findet sich als krystallinisches Sediment von mikroskopischen, sechseckigen, kleinen, dünnen Täfelchen, ge-

legentlich auch einmal in Nadelform (Fig. 1). Wir haben bereits oben näher ausgeführt, daß dem Proteincystin die sechseckige, dem Steincystin die Nadelform eigentümlich ist. Die Krystalle lösen sich in Ammoniak, Alkalien, Salzsäure und anderen Mineralsäuren, sind unlöslich in Essigsäure, Wasser, Alkohol und Äther. Diese Eigenschaften erleichtern ihre Unterscheidung von anderen krystallinischen Sedimenten des Harns. Beim Erhitzen der Krystalle mit Natronlauge und Bleiacetat bilden sie schwarzes Schwefelblei, erhitzt man einige Krystalle mit Natronlauge auf blankem Silberblech, so entsteht ein schwarzer Fleck von Schwefelsilber infolge der Gegenwart von leicht abspaltbarem Schwefel im Cystin.

Fig. 1.



Harnsäure bei Cystinurie. (Eigene Beobachtung.)

Die Tagesmengen des von Cystinurikern ausgeschiedenen Cystins betragen 0·5—1·0 *g* und mehr.

In der Regel ist die Cystinausscheidung eine dauernde Anomalie des intermediären Stoffwechsels. Da, wo ein abnorm gesteigerter Zerfall von Körpereiweiß gleichzeitig mit destruktiven Prozessen in der Leber einhergeht, kann unter Umständen auch einmal der Befund von Cystin im Harn eines nicht Cystinurischen erhoben werden. Das gilt von der Phosphorvergiftung, die bekanntlich unter dem Bild der akuten, gelben Leberatrophie verläuft, und gilt von der akuten, gelben Leberatrophie. Bei einem derartigen Fall habe ich selbst im Harn neben Leucin und Tyrosin typische Cystintafeln gefunden, die das für Cystin charakteristische chemische Verhalten zeigten. Sonst sind vorübergehende Ausscheidungen von Cystin jedenfalls sehr selten, wenngleich auch *Ebstein* einmal eine solche von 10 Tagen beobachtet hat. Vielleicht werden sie auch übersehen.

Die Cystinurie an sich macht überhaupt keine klinischen Symptome. Es kann indessen im Verlauf der Anomalie — offenbar je nach dem Grade der Cystinbildung und der Diathese — zu Ablagerungen des schwerlöslichen Cystins kommen, u. zw. in Form von Cystininfiltrationen parenchymatöser Organe sowie zu Konkrementbildungen in den Harnwegen.

Was erstere anlangt, so hat *Abderhalden* Cystininfiltrationen vornehmlich in Leber und Nieren gesehen. Diese Cystininfiltrationen sind offenbar der Ausdruck einer Übersättigung der Gewebsflüssigkeit mit dem schwerlöslichen Cystin, welches dann in den Geweben ausfällt.

Was nun die Ursachen der Steinbildung bei der Cystinurie betrifft, so gelten hier dieselben Bedingungen, wie sie überhaupt für die nichtentzündliche Steinbildung bei Stoffwechselstörungen heranzuziehen sind. Bis vor kurzem beherrschte hier die sehr plausible, von *Ebstein* geschaffene Vorstellung, der ich mich auch selbst in meinem Lehrbuch[29] angeschlossen hatte, die Klinik: Die Entstehung der Harnsteine setzt die Existenz einer besonderen eiweißartigen Gerüstsubstanz im Harn voraus. Diese wird geliefert durch sog. epitheliale Katarrhe in den Harnwegen, die zur Abschilferung der Epithelien und Ausschwemmung ihrer Zerfallprodukte führen. Wenn der Harn nur bei Gegenwart dieser organischen Gerüstsubstanz die Steinbildner in genügender Konzentration enthält, kommt es zum Auskrystallisieren derselben. Die Übersättigung mit harnsteinbildenden Substanzen allein genügt jedenfalls nach der *Ebstein*schen Vorstellung nicht zum Zustandekommen der Konkremente.

Die sorgfältigen Studien *Aschoffs* und seiner Schüler auf diesem Gebiet haben indessen gezeigt, daß diese eben erwähnten Vorstellungen über die Genese der Harnsteine zu modifizieren sind. *Aschoff* und sein Schüler *O. Kleinschmidt*[21] haben gute Gründe für die Auffassung beigebracht, daß das primäre Moment in der Genese der Harnsteine nicht die organische Gerüstsubstanz ist, sondern die Übersättigung des Harns mit Steinbildnern, und die daraus resultierende krystallinische Abscheidung derselben. Der bei allen Sedimentbildungen im Harn nachweisbare Einschluß an organischer, eiweißartiger Substanz ist ein sekundärer Prozeß, der mit der Entstehung der Steine nichts zu tun hat, und in seinem Umfang abhängig ist von der Quantität des vorhandenen Eiweißes. Die Eiweißkörper diffundieren sekundär in die Krystall-, bzw. Steinbildungen hinein. Die Cystinsteine, wegen ihrer Seltenheit auch als Harnedelsteine bezeichnet, sind in der Regel kleine, runde Konkremente von etwas höckeriger, durchscheinender Oberfläche von schmutziggelber Farbe. Auf Dünnschliffen (cf. *O. Kleinschmidt*) kann man den krystallinischen Aufbau gut erkennen. Man sieht dann entweder die charakteristischen, sechsseitigen Tafeln, wenn es sich um Proteincystinsteine handelt, oder Nadeln, wenn Steincystin zugegen ist, oder beides. Um primäre Cystinsteine können sich sekundäre Schichten von Harnsalzen ablagern. Korallenähnliche Cystinsteine, mit Phosphatkrusten überzogen, hat *Achilles Müller*[28] im Nierenbecken eines 21jährigen Cystinurikers gefunden.

Die Konkremente können im Nierenbecken oder in der Blase entstehen und machen je nach ihrem Sitz — ob in Nierenbecken, Ureter oder Blase — oder ihrer Größe Beschwerden, die sich in ihrem klinischen Bilde in nichts von den Beschwerden durch Konkremente gewöhnlicherer Art unterscheiden: Schmerzen, kolikartige Anfälle, entzündliche, bzw. eitrige Prozesse in den ableitenden Harnwegen, resp. der Niere und dem dazugehörigen Harnbefund, in welchem dann eventuell Cystin leicht erkannt wird, aber nicht unbedingt vorhanden zu sein braucht. Die Cystinsteindiathese neigt sehr zu rezidivierender Steinbildung. So wurden z. B. in dem *Achilles Müller*schen Falle im Laufe von sechs Jahren durch dreimalige Nephrotomie jedesmal große Cystinkorallensteine aus demselben Nierenbecken entfernt. Die Dichte der Cystinsteine ist geringer als diejenige der Oxalate und Phosphate, aber größer als die der Urate. Demzufolge sind auch auf der Röntgenplatte gut darstellbar (*Kienböck* bei *Achilles Müller*).

Der Gesamtstoffwechsel bei der Cystinurie scheint, abgesehen von der erläuterten Insuffizienz im Aminosäurenabbau, nicht wesentlich alteriert. Der relativ hohe Neutralschwefelgehalt im Harn ist eine direkte Folge dieser letzteren. Ein Einfluß der Cystinurie auf die Zusammensetzung der Galle ist nicht erkennbar und das Verhältnis von N : S in derselben bewegt sich in normalen Grenzen, nur nach größeren Cystingaben per os scheint der mit der Galle ausgeschiedene Schwefel etwas anzusteigen (*Wolf* u. *Shaffer*[9]). *Mariot* u. *Wolf*[30] haben die Stickstoffverteilung im Harn eines Cystinurikers geprüft und fanden von 8·20 *g* Gesamt-N: 62·6% Harnstoff-N, 11·96% Ammoniak-N, 1·15% Harnsäure-N, 3·66% Kreatinin-N, 5·93% Aminosäuren-N, 6·94% unbestimmbaren N, also lediglich einen etwas niedrigen Harnstoffquotienten.

Ob Gelenkerscheinungen, die bei manchen Cystinurikern (*Ebstein*[24]) beobachtet worden sind, einen kausalen Zusammenhang mit der Stoffwechselstörung haben, sei dahingestellt. Man hat sogar von „Rheumatismus cysticus" gesprochen.

Die **Diagnose** der Cystinurie ergibt sich leicht aus dem oben Ausgeführten: Die Anwesenheit der sechseckigen feinen Tafeln, die spontan im Harn ausgefallen sind oder nach Ansäuern mit Essigsäure und die die charakteristischen chemischen Eigenschaften aufweisen: Löslichkeit in Ammoniak und Salzsäure, Unlöslichkeit in Essigsäure, Wasser, Alkohol, Äther, Schwefelbleireaktion beim Erhitzen mit Natronlauge und Bleiacetat, sichern die Diagnose. Man muß daran denken, daß Cystin gelegentlich auch einmal in Nadelform auskrystallisieren kann.

In dem von *Achilles Müller* genau beschriebenen Falle traten bei einem Cystinuriker, der an Nephrolithiasisanfällen litt, jedesmal während dieser Urticaria auf, und *Mauthner* fand im Blut gleichzeitig ein Kryställchen, das er als Cystin ansprach. Indessen scheint mir aus einem einzigen Krystalle der Beweis einer an sich ja wahrscheinlichen Cystinämie noch nicht stringent zu sein. Es ist auch wenig wahrscheinlich, daß das Cystin im alkalischen Blut

in Krystallform auftritt und dadurch als mechanisch die Gefäßnerven irritierende Substanz Urticaria auslösen kann.

Mit diesen qualitativen Reaktionen und der mikroskopischen Analyse kann auch die Natur eines Konkrementes als Cystinstein erkannt werden. (Die genauere Identifizierung des Cystins ist aus den oben zitierten Arbeiten zu entnehmen.)

Therapie. Die Erkenntnis des Wesens der Cystinurie als eine Insuffizienz des intermediären fermentativen Eiweißabbaues nach einer ganz bestimmten Richtung hin läßt uns begreifen, daß die Therapie dieser Stoffwechselstörung selbst nur bescheidene Erfolge erhoffen kann. Wir kennen die Quelle der Cystinausscheidung: die Eiweißkörper. Wir haben gesehen, daß die Cystinurie aus einer exogenen und endogenen Quelle gespeist wird. Die endogene Quelle im intermediären Eiweißumsatze zu beeinflussen steht nicht in unserer Macht. Die in der Eiweißzufuhr gelegene exogene Quelle ist nur bis zu einem gewissen Grade beeinflußbar, insofern wir den Eiweißüberschuß vermeiden können, d. h. indem wir nicht wesentlich mehr Eiweiß zuführen als das sog. Eiweißminimum erfordert, d. h. die Tagesmenge von 60 *g* Eiweiß nicht wesentlich überschreiten, bzw. 0·8—0·9 *g* Eiweiß pro *kg* Körpergewicht. Daß hohe Eiweißgaben in der Nahrung die Cystinausscheidung des Cystinurikers tatsächlich vermehren können, haben z. B. die Beobachtungen von *Williams*[31] u. a. gezeigt. Da sämtliche Eiweißkörper die Muttersubstanzen des Cystins enthalten, ist die qualitative Auswahl der zugeführten Eiweißkörper irrelevant. Die fermentativen Kräfte selbst zu heben, welchen der Abbau der in Frage kommenden Aminosäuren obliegt, steht nicht in unserer Macht. Man hat sich in dieser Hinsicht anfangs von der Radiumtherapie etwas versprochen. Aber die Erfahrung hat gezeigt, daß sich die fermentativen Vorgänge im Stoffwechsel durch die Radiumtherapie nicht beeinflussen lassen, eine Tatsache, die mich auch zahlreiche eigene Erfahrungen in sorgsamen Versuchsreihen gelehrt haben. Das gleiche gilt in dieser Hinsicht vom Thorium. Je besser ein Organismus im allgemeinen im Stande ist, um so leistungsfähiger werden auch seine vitalen und fermentativen Funktionen sein, und deshalb wird mit der Hebung der allgemeinen Ernährung und der Körperfunktionen bei geschwächten und mangelhaft entwickelten Individuen zweifellos etwas Nützliches geschehen.

Die eigentliche Ursache für die sich klinisch bemerkbar machenden, durch die Cystinurie hervorgerufenen Störungen, d. h. für die Konkrementbildung in den Harnwegen, ist die Schwerlöslichkeit des Cystins, und es liegt die Frage nahe, ob es möglich ist, dieselbe therapeutisch zu beeinflussen. *v. Bergmann*[11] hat in seinen experimentellen Studien an Hunden die Beobachtung gemacht, daß bei gleichzeitiger Verabreichung von Cystin und chlorsaurem Natron die Bildung von Taurin und Taurocholsäure, den leichtlöslichen Gallenbestandteilen, auf Kosten des Cystins zunahm. Es wäre dies also ein Weg, auf welchem intermediär das Cystin des Cystinurikers möglicherweise erfolgreich in harmloses Taurin übergeführt werden könnte. Dieser Versuch ist auch einmal an einem Cystinuriker therapeutisch verwertet worden, indessen ohne erkenn-

baren Einfluß auf die Cystinausscheidung im Harn, also erfolglos (*Simon* und *Campbell*[32]). Indessen bedarf diese Frage wohl noch weiterer Bearbeitung. Die Erhöhung der Alkalescenz des Harns, bzw. die Erhöhung an Ammoniak-, bzw. Ammonsalzen müßte gleichfalls die Löslichkeitsverhältnisse des Cystins günstig beeinflussen, daher ist die Zufuhr alkalischer Wässer (eventuell von Harnstoff?) therapeutisch indiziert bei Sorge für reichliche Diurese. Es muß freilich daran erinnert werden, daß Cystinkrystalle auch im alkalischen Harn beobachtet werden. Ist erst Konkrementbildung eingetreten, so erfordert die Behandlung der Konkrementbeschwerden die Maßnahmen, die der Urolithiasis überhaupt zukommen.

Literatur:

Intermediäre Stoffwechselstörungen:

[1] *Otto Cohnheim,* Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. Vieweg u. Sohn **1911**. — [2] *Emil Abderhalden,* Lehrbuch der physiologischen Chemie. 2. Aufl. Urban u. Schwarzenberg **1909**; Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. Jul. Springer **1912** (daselbst Lit.). — [3] *Emil Fischer,* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **1906**. — [4] *Emil Abderhalden,* Fütterungsversuche mit vollständig abgebauten Nahrungsstoffen. Lösung des Problems der künstlichen Darstellung der Nahrungsstoffe. Zt. f. phys. Chem. **1912**, XXXVII, S. 22.

Cystinurie:

[1] *Wollaston,* Philosophical Transact. **1810**, S. 223 (zit. nach *Friedmann*). — [2] *K. A. H. Mörner,* Cystin, ein Spaltungsprodukt der Eiweißsubstanz. Zt. f. phys. Chem. XXVIII, S. 602; **1899**, XXXIV, S. 207. — [3] *Embden,* Über den Nachweis von Cystin und Cystein unter den Spaltungsprodukten der Eiweißkörper. Zt. f. phys. Chem. **1901**, XXXII, S. 94. — [4] *E. Friedmann,* Über die Konstitution des Cystins. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **1903**, III, S. 1. — [5] *C. Neuberg,* Ber. d. D. chem. Ges. **1902**, XXXV, S. 3161; *A. Löwy* u. *C. Neuberg,* Über Cystinurie. Zt. f. phys. Chem. **1904/05**, XLIII, S. 338; *C. Neuberg* u. *Paul Mayer,* Über Cystein. Zt. f. phys. Chem. **1905**, XLIV, S. 472; *C. Neuberg* u. *Paul Mayer,* Über d-, l- und r-Proteincystin. Ebenda. S. 498. — [6] *Emil Fischer* u. *Suzuki,* Zur Kenntnis des Cystins. Zt. f. phys. Chem. **1905**, XLV, S. 405. — [7] *T. S. Hele,* Metabolism in Cystinuria. J. of phys. **1909**, XXXIX, S. 36. — [8] *T. H. Thiele,* Concerning Cystinuria and Diamines. J. of phys. **1907**, XXXVI, S. 68. — [9] *Charles G. L. Wolf* u. *Philipp A. Shaffer,* Eiweißstoffwechsel bei Cystinurie. J. of biol. chem. **1908**, IV, S. 439. — [10] *L. Blum,* Über das Schicksal des Cystins im Tierkörper. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **1904**, V, S. 1; Sur quelques troubles de la nutrition: la Cystinurie et l'alcaptonurie. Semaine médical. 21. Nov. **1906**. — [11] *G. v. Bergmann,* Die Überführung von Cystin in Taurin im tierischen Organismus. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **1904**, IV, S. 192. — [12] *I. Wohlgemuth,* Über die Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte im tierischen Organismus. Zt. f. phys. Chem. **1903/04**, XL, S. 81; **1904/05**, XLIII, S. 469. — [13] *Goldmann,* Über das Schicksal des Cysteins und die Entstehung der Schwefelsäure im Tierkörper. Zt. f. phys. Chem. **1885**, IX, S. 269. — [14] *C. Alsberg* u. *O. Folin,* Protein metabolism in Cystinuria. Am. j. of phys. **1905**, XIV, S. 54. — [15] *Charles E. Simon,* Über Fütterungsversuche mit Monoaminosäuren bei Cystinurie. Zt. f. phys. Chem. **1905**, XLV, S. 357. — [16] *Abderhalden* u. *Schittenhelm,* Ausscheidung von Leucin und Tyrosin in einem Falle von Cystinurie. Zt. f. phys. Chem. **1905**, XLV, S. 468. — [17] *Garrod* u. *Hurtley,* Über Cystinurie. J. of phys. **1906**, XXXIV, S. 217. — [18] *L. v. Udransky* u. *E. Baumann,* Vorkommen von Diaminen bei Cystinurie. Zt. f. phys. Chem 1889, XIII, S. 564; Weitere Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie. Ebenda. **1891**, XV.

S. 77. — [19] *Brieger* u. *Stadthagen,* Über Cystinurie. Berl. kl. Woch. **1889,** S. 345. — [20] *Eyvind Bödtker,* Beitrag zur Kenntnis der Cystinurie. Zt. f. phys. Chem. **1905,** XLV, S. 393. — [21] *O. Kleinschmidt,* Die Harnsteine. Jul. Springer, Berlin **1911,** S. 32. — [22] *E. Abderhalden,* Familiäre Cystindiathese. Zt. f. phys. Chem. **1903,** XXXVIII, S. 557. — [23] *A. Niemann,* A. f. kl. Med. **1876,** S. 232. — [24] *W. Ebstein,* Ein paar neue Fälle von Cystinurie. A. f. kl. Med. **1878,** XXIII, S. 138. — [25] *E. Pfeiffer,* Eine neue Cystinfamilie. Zbl. f. Harn. **1897,** S. 173. — [26] *B. Mester,* Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie. Zt. f. phys. Chem. **1890,** XIV, S. 108. — [27] *I. Cohn,* Über familiäre Cystinurie. Berl. kl. Woch. 5. Juni **1899.** — [28] *Achilles Müller,* Über Cystinurie und Cystinsteine. Wr. med. Woch. **1911,** XXXVII u. XXXVIII. — [29] *F. Umber,* Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten. Urban u. Schwarzenberg **1909,** 1. Aufl., S. 350. — [30] *W. Marriot* and *Ch. Wolf,* Cystinuria. Am. j. of med. sc. **1906,** CXXXI, S. 197. — [31] *Horatio B. Williams* u. *Charles G. L. Wolf,* Eiweißstoffwechsel bei Cystinurie. J. of biol. chem. **1909,** VI, S. 337. — [32] *Simon* u. *Campbell,* Über Fütterungsversuche mit Cholsäure bei Cystinurie. Chem. Zbl. **1904,** II, S. 468; Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **1904,** V, S. 401.

Diaminurie.

Wir haben bereits oben erfahren, daß der Cystinuriker unter Umständen, je nach dem Grade seiner Stoffwechselinsuffizienz, seiner Aminosäurendiathese, auch Diaminosäuren nicht mehr völlig abbauen kann. Und zwar handelt es sich da in erster Linie um die beiden Diaminosäuren: Lysin: $CH_2 . NH_2 — — (CH_2)_3 — CH . NH_2 . COOH$, und Arginin: $NH_2 . C(NH) — NH . . CH_2 — (CH_2)_2 . CH . NH_2 — CO . OH$. Dieselben werden nach Abspaltung einer CO_2-Gruppe und — beim Arginin — nach Abspaltung eines Harnstoffrestes als Pentamethylendiamin, d. i. **Cadaverin:**

$$CH_2 \begin{cases} CH_2 — CH_2\,NH_2 \\ CH_2 — CH_2\,NH_2, \end{cases}$$

bzw. Tetramethylendiamin, d. i. **Putrescin:**

$$\begin{array}{l} CH_2 — CH_2 . NH_2 \\ | \\ CH_2 — CH_2 . NH_2 \end{array}$$

ausgeschieden.

Diese Tatsache haben zuerst *E. Baumann* und *L. v. Udransky*[1], dann *L. Brieger* und *M. Stadthagen*[2] entdeckt, und später haben sie in anderen Fällen eine ganze Reihe von Autoren bestätigt (*J. Cohn*[3], *P. J. Cammidge* und *A. E. Garrod*[4], *Ch. E. Simon*[5], *Mc Kim Mariott* und *Ch. G. Wolf*[6] u. a.).

Indessen scheidet nicht jeder Cystinuriker spontan Diamine aus.

Das lehrt der von *A. Löwy* und *C. Neuberg* studierte Fall, welcher erst zum künstlichen Diaminuriker wurde, als die genannten Eiweißspaltprodukte und Diaminomuttersubstanzen Lysin und Arginin per os verabreicht wurden. Damit wurde auch die von *Ellinger*[7] bereits aufgedeckte nahe Beziehung von Lysin zu Cadaverin, von Arginin zu Putrescin von neuem bestätigt.

Diese Diamine finden sich nicht nur im Harn, sondern auch im Darminhalt. Bei schweren Magendarmerkrankungen sowie bei Malaria hat man sie

sogar auch ausschließlich im Kot gefunden. Bei der künstlichen, durch Verabfolgung entsprechender Aminosäuren hervorgerufenen Diaminurie des *Neuberg*schen Cystinurikers fanden sich nur im Harn Diamine, nicht im Kot. Es ist wohl zweifellos, daß auch die Diaminurie sowohl eine exogene als auch eine endogene Quelle haben kann, ähnlich wie die Cystinurie. Die von *Steyrer*[8] ermittelte Tatsache, daß bei der Autolyse des Pankreas Diamine auftreten können, spricht auch für die Möglichkeit ihrer endogenen Entstehung im intermediären fermentativen Eiweißabbau.

Eine praktisch-klinische Bedeutung kommt der völlig harmlosen Diaminurie nicht zu. Sie macht überhaupt keine klinischen Erscheinungen und kann nur diagnostiziert werden, wenn der Harn direkt auf die Anwesenheit von Diaminen hin verarbeitet wird, entweder durch Benzoylierung (*Udransky* und *Baumann*), oder mittels Sublimat und Pikrinsäure (*L. Brieger*), oder mit dem Phenylisocyanatverfahren (*Löwy* und *Neuberg*[9]). Eine Behandlung der Diaminurie ist somit gegenstandslos.

Diaminurie:

[1] *E. Baumann* u. *L. v. Udransky,* Über das Vorkommen von Diaminen bei der Cystinurie. Zt. f. phys. Chem. **1889,** XIII, S. 562; **1891,** XV, S. 80. — [2] *L. Brieger* u. *Stadthagen,* Beitrag zur Kenntnis des Mytilotoxins. Virchows A. **1889,** CXV, S. 490. — [3] *I. Cohn,* Über familiäre Cystinurie. Berl. kl. Woch. **1899,** S. 503. — [4] *P. I. Cammidge* u. *A. E. Garrod,* Über Ausscheidung von Diaminen bei Cystinurie. Malys Jahrb. f. Tierch. **1900,** XXX, S. 904. — [5] *Ch. E. Simon,* Cystinuria. Am. j. of med. sc. CXIX, S. 39; CXXIII, S. 838; John Hopkins Hosp. Bull. XV, S. 365. — [6] *W. Mc Kim Mariott* u. *Ch. G. L. Wolf,* Cystinuria. Am. j. of med. sc. Febr. **1906.** — [7] *Ellinger,* Die Konstitution des Ornithins und Lysins. Zt. f. phys. Chem. **1900,** XXIX, S. 334. — [8] *Steyrer* siehe bei *Emerson,* Über das Auftreten von Oxyphenyläthylamin bei Pankreasverdauung und über fermentative CO_2-Abspaltung. Hofmeisters Beitr. z. Phys. u. Path. d. Stoffw. **1902,** I, S. 506. — [9] *Löwy* u. *Neuberg,* Zur Kenntnis der Diamine. Zt. f. phys. Chem. **1904/05,** XLIII, S. 355.

Alkaptonurie.

Unter den bisher bekannten Störungen im intermediären Eiweißabbau, wie sie die Aminosäurendiathesen darstellen, steht die von *Bödeker*[1] entdeckte Alkaptonurie ihrer klinischen Bedeutung nach an erster Stelle. *Bödeker* hatte die Beobachtung gemacht, daß ein mit gewöhnlicher Farbe entleerter Harn beim Alkalizusatz unter Sauerstoffabsorption von der Oberfläche her eine tiefbraune Verfärbung annahm, die sich dem ganzen Harn beim Umschütteln mitteilte. Es mußte sich also darin eine Substanz befinden, die eine starke Avidität zu Alkali besaß, wonach *Bödeker* diese Störung ja auch als Alkaptonurie (κάπτειν) bezeichnete. Daß diese Substanz Kupfer reduziert, hat *Bödeker* bereits festgestellt. Diese Eigenschaften verdankt der Alkaptonharn der Gegenwart von aromatischen Dioxysäuren, die *W. Ebstein*[2] 1875 zuerst als Brenzkatechin ansprach, deren wahre Natur aber erst *Baumann* und seine Mitarbeiter (*Kraske* und *Wolkow, H. Embden*[3]) aufklärten.

Wolkow und *Baumann* erbrachten den Beweis, daß es sich um ein Derivat eines Eiweißspaltproduktes des Tyrosins handle, welches als H o m o-

gentisinsäure bezeichnet wurde. Seiner Natur nach stellte es ein Isomer eines Brenzkatechinderivats dar, nämlich Hydrochinonessigsäure. Da dieselbe vom Gentisinaldehyd aus synthetisch gewonnen werden konnte (*Baumann* und *Fränkel*), nannte *Baumann* sie Homogentisinsäure. Sie stellt eine aromatische Kohlenstoffverbindung dar, in welcher 2 H-Atome durch Hydroxylgruppen ersetzt sind, und welcher eine Seitenkette von 2 C-Atomen (Essigsäure) angelagert ist:

```
              CH
       OH – C/  \CH
            |    |
           HC\  /C – OH
               C
               |
              CH2
               |
             CHO.OH
```

2, 5 Dioxyphenylessigsäure = Homogentisinsäure.

Baumann und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß die Eiweißzufuhr beim Alkaptonuriker die Homogentisinsäureausscheidung vermehrt, u. zw. deshalb, weil es die Muttersubstanz derselben, das Tyrosin, enthält. Sie stellten sich den Übergang von Tyrosin in Homogentisinsäure folgendermaßen vor:

```
    C–OH               +HH            CH
HC/    \CH                    OH–C/    \CH
 |      |              +5O=       |      |      +NH3+CO2+2H2O
HC\    /CH                     HC\    /COH
    CH2–CH (NH2)–CO.OH              C–CH2–COOH
  Tyrosin.             + HH     Homogentisinsäure.
```

Danach handle es sich also um eine gleichzeitige Kombination von Reduktions- und Oxydationserscheinungen am Tyrosinmolekül, eine Kombination, wie sie speziell den durch Hefe bewirkten Umwandlungen zukomme. *Wolkow* und *Baumann* zogen auch deshalb den Schluß, daß die Entstehung der Homogentisinsäure auf einen Gärungsprozeß durch pflanzliche Parasiten im Darm zurückzuführen sei, nicht etwa auf eine Umwandlung in den Geweben. Bei der Zufuhr von Tyrosin per os sahen *Wolkow* und *Baumann* eine nahezu quantitative Umwandlung des Tyrosins in Homogentisinsäure, *Embden* dagegen in seinem Fall nur eine partielle. *Mittelbach*[4] hat später gezeigt, daß die Größe der Umwandlung bis zu einem gewissen Grade abhängig ist von der Art der Tyrosindarreichung. Bei Zuführung häufiger und kleiner Gaben kann nahezu eine quantitative Umwandlung erzielt werden. Die von ihm zuerst ermittelte Tatsache, daß auch im Hunger vom Alkaptonuriker Homogentisinsäure ausgeschieden wird, ließ sich mit der Vorstellung *Baumanns* von der

enterogenen Herkunft der Homogentisinsäure nicht vereinigen. Er sowohl wie *Garrod*[5] haben zuerst die richtige Vorstellung gehabt, daß die Homogentisinsäure ein intermediäres Stoffwechselprodukt des Eiweißzerfalls sei, das der Alkaptonuriker nicht anzugreifen vermag.

Langstein und *Meyer*[6] haben auf dem Wege der Berechnung gezeigt, daß das Tyrosin des Eiweißes nicht ausreicht, um in allen Fällen die Homogentisinsäurebildung zu bestreiten, daß vielmehr eine weitere aromatische Aminosäure, die dem Eiweißabbau entstammt, als Muttersubstanz der Homogentisinsäure mit in Betracht komme, nämlich das l-Phenylalanin. Nach *Falta* und *Langstein*[7] kann der Alkaptonuriker 89·3% des dargereichten l-Phenylalanins als Homogentisinsäure ausscheiden. Die einzelnen Aminosäuren werden aber beim fermentativen Abbau nicht gleichzeitig abgespalten (*Emil Fischer* und *Abderhalden*[8], *Abderhalden, London* und *Remlin*[9]). Bei experimentellen Verdauungsstudien an Fistelhunden zeigte sich verhältnismäßig früh die Abspaltung des Tyrosins, verhältnismäßig spät diejenige des Phenylalanins. Daher wird auch das zeitliche Verhältnis der Gesamtstickstoffausscheidung zur Homogentisinsäureausscheidung davon abhängig sein, welche der beiden Muttersubstanzen Tyrosin oder Phenylalanin gereicht worden ist (s. *L. Pincussohn*[10]). Jedenfalls stimmt damit die Erfahrung überein, daß die Zufuhr stark tyrosinhaltiger Eiweißkörper bei Alkaptonurikern, z. B. Kasein, eine frühzeitige, im Verhältnis zur N-Ausfuhr schnell ansteigende Homogentisinausfuhr auslöst. Die Größe der Homogentisinsäureausscheidung nach Darreichung verschiedenartiger Eiweißkörper ist, in Übereinstimmung mit den erwähnten Tatsachen, auch eine wechselnde. Sie ist direkt abhängig von dem Gehalt der Eiweißkörper an aromatischen Aminosäuren. In der Skala der Eiweißkörper steht in dieser Beziehung das tyrosinreiche Casein an erster Stelle, dann folgt das Fibrin, das Hämoglobin, das Serumalbumin, das Serumglobulin und Ovalbumin. Lediglich der aromatische Komplex der Eiweißkörper — also Tyrosin und Phenylalanin — ist maßgebend für die Homogentisinsäurebildung, während der Rest der N-haltigen Eiweißbausteine einen ganz normalen Abbau, zum größten Teil zu Harnstoff, erfährt. Der aromatische Komplex der Eiweißkörper scheint quantitativ oder nahezu quantitativ in Homogentisinsäure überzugehen. Wenigstens gilt dies für den bisher beststudierten Fall von Alkaptonurie, an dem *Langstein, Falta, Neubauer* und *Erich Meyer*[6] sowie *Abderhalden, Bloch* und *Rona*[12] ihre Beobachtungen gemacht haben.

Diese letzteren Autoren haben geprüft, inwieweit der Alkaptonuriker im stande ist, aus Phenylalanindipeptiden, die durch künstliche Synthese gewonnen waren, und die vom Pankreassaft des Hundes nicht in erheblichem Maße gespalten werden können, Homogentisinsäure zu bilden. Sie verwandten zu diesen Versuchen folgende synthetische Körper: Glycylphenylalanin, Phenylalanylglycin, Alanylphenylalanin, Phenylalanylalanin, Leucylphenylalanin.

Sie machten die Beobachtung, daß alle angewandten Dipeptide in engen Grenzen die ihrem Gehalt an Tyrosin, resp. an Phenylalanin entsprechende

Menge Homogentisinsäure lieferten. Ein Einfluß der Struktur war dabei nicht bemerkbar.

Abderhalden konnte ferner mit seinen Mitarbeitern einen weiteren Beweis dafür liefern, daß die Homogentisinsäurebildung nicht im Darm erfolgt, sondern zweifellos in den Geweben vor sich geht und einen Defekt in dem endgültigen Eiweißabbau, speziell in dem Abbau der aromatischen Substanzen, darstellt. Bei der subcutanen Einverleibung von Glycyl-l-Tyrosin trat nämlich eine Vermehrung der Homogentisinsäurebildung auf, es wurde also auch hierbei der Tyrosinkomponent in gewohnter Weise abgebaut, ein zweifelloser Beweis für die intermediäre Entstehung der Homogentisinsäure. So ist es auch verständlich, daß die Eiweißkörper des Alkaptonurikers selbst an Tyrosin nicht verarmen, wie das der Fall sein müßte, wenn schon im Darm der aromatische Komplex für den Eiweißabbau ausgeschaltet wurde. *Abderhalden* und *Falta*[11] haben den Nachweis führen können, daß die Bluteiweißkörper des Alkaptonurikers denselben Gehalt an Tyrosin und Phenylalanin aufweisen, wie die des Normalen. *Abderhalden* hat ferner Haare und Nägel an zwei Alkaptonurikern auf Tyrosin untersuchen können und darin keine Abweichung von der Norm gefunden. Jodverbindungen des Tyrosins, so das Dijodtyrosin, beeinflussen dagegen die Homogentisinsäureausscheidung gar nicht. Hingegen steigern Tyrosinfettsäureverbindungen, per os verabreicht, nach Maßgabe ihrer Tyrosinkomponente, die Homogentisinsäureausscheidung des Alkaptonurikers (*Abderhalden* und *Masini*[13]).

Langstein und *Meyer*[6] haben vorgeschlagen, den Quotienten H : N, das ist Homogentisinsäureausscheidung zu Gesamtstickstoffausscheidung, im Urin als Maß für die Alkaptonbildung aus Eiweiß im Organismus zu betrachten. Dieser Quotient ist dem von *Mering* und *Minkowski* beim experimentellen Phlorrhizin- und Pankreasdiabetes eingeführten und bekanntlich auch in die Diabetespathologie des Menschen hineingetragenen Quotienten D : N nachgebildet. Das darf indessen — worauf ich[14] wohl zuerst klar und deutlich und mit guter Begründung hingewiesen habe und was neuerdings auch von zahlreichen anderen Autoren, insbesondere *Abderhalden,* mehrfach hervorgehoben wurde — nur mit einer gewissen Reserve geschehen. Denn die Eiweißabbauprodukte gehen beim Eiweißzerfall im Körper offenbar nicht alle gleichzeitig denselben Weg. Ein wie großer Teil der N-haltigen Abbauprodukte zum Wiederaufbau verwendet wird, ein wie großer dagegen bis zu Ende abgebaut wird, ist sehr schwer zu sagen und jedenfalls sehr abhängig von dem jeweiligen Ernährungszustand und der jeweiligen Ansatzbestrebung des Körpers.

Somit ist also das Wesen der Alkaptonurie eine Insuffizienz des intermediären Stoffwechsels in der Verwertung ganz bestimmter Abbauprodukte des Eiweißzerfalls, nämlich der aromatischen Aminosäuren: Tyrosin und Leucin. Der Ort der intermediären Störung liegt in den Geweben, beruht wohl in einer Insuffizienz der fermentativen Kräfte, die wir als Tyrosinase bezeichnen. Homogentisinsäure an sich ist ein normales intermediäres Produkt, nicht etwa das Produkt einer pathologischen Entgleisung des Eiweißabbaues. Dies ist

ganz kürzlich nach mancherlei früheren Fehlversuchen anderer Forscher (s. b. *Neubauer*[15]) bewiesen worden durch einen Versuch, den *Abderhalden*[16] an einem Gesunden angestellt hat: es ist ihm geglückt, bei einem Individuum, das keine Alkaptonurie aufweist, durch Verabreichung von 50 *g* l-Tyrosin per os eine künstliche Ausscheidung von Homogentisinsäure zu erzielen.

Aus zahlreichen experimentellen Studien (*Falta-Langstein-Neubauer, Falta, Baumann, Abderhalden-Masini*) ergibt sich, daß die chemischen Substanzen ganz bestimmte Eigenschaften haben müssen, um beim Alkaptonuriker als Homogentisinsäurebildner in Betracht zu kommen. Nach unseren bisherigen Kenntnissen müssen es aromatische Säuren sein, die eine dreigliedrige Seitenkette besitzen, welche in α-Stellung zum Carboxyl substituiert ist, u. zw. entweder durch OH, O oder NH_2. Der Benzolkern selbst muß entweder unverändert sein, oder, wenn ein Substituent vorhanden ist, so muß derselbe in p-Stellung zur Seitenkette stehen. Wenn zwei Substituenten vorhanden sind, so müssen dieselben in 2, 5-Stellung stehen (cf. hierüber die ausführliche Zusammenstellung von *Pincussohn*[10]).

Der Weg, auf dem die Muttersubstanzen der Alkaptonsäuren, Tyrosin und Phenylalanin, zu Homogentisinsäure abgebaut werden:

$C_6H_5 - CH_2 - CH - NH_2 - CO.OH$

Phenylalanin.

$OH - C_6H_4 - CH_2 - CH - NH_2 - CO.OH$

Tyrosin.

→ $HO - C_6H_3(OH) - CH_2 - CO.OH$

ist nach den Forschungen von *Neubauer*[17], *Erich Meyer*[6], *L. Blum*[18] folgender:

Es vollzieht sich zunächst die Umwandlung des Aminopropionsäure-(Alanin-) Rests des Phenylalanins und des Tyrosins in den Essigsäurerest:

```
|                    |
CH₂                  CH₂
|           ——→      |
CH NH₂               CO . OH
|
CO OH
```

Die Kürzung der dreigliedrigen Seitenkette ist aber nach den Untersuchungen *Neubauers* nicht die erste Veränderung, welche Phenylalanin und Tyrosin erfahren; die erste Veränderung betrifft offenbar das mittelständige α-Kohlenstoffatom der Kette, u. zw. in Form einer Abspaltung der NH_2-Gruppe, also einer Desamidierung, u. zw. einer oxydativen Desamidierung auf dem Weg über die Ketonsäuren.

Das weitere Schicksal der Ketonsäure ist oxydative Abspaltung der CO_2-Gruppe, wodurch eine um 1 C-Atom ärmere Fettsäure entsteht.

Also:

```
|
CH₂              CH₂                CH₂
|       ——→      |        ——→       |         + CO₂
CH NH₂           CO           + O   CO . OH
|                |
CO . OH          CO . O|H
                 Ketonsäure.
```

Vor dieser Umwandlung der dreigliedrigen Ketonsäure in die zweigliedrige C-Kette treten Veränderungen am Benzolring selbst auf, das Phenylalanin wird in der p-Stellung hydroxyliert, am Tyrosin vollzieht sich auf dem Wege intramolekularer Atomverschiebung eine Umlagerung am Benzolkern, mit dem Auftreten von Chinolen als Zwischenprodukt (*Erich Meyer, L. Blum*), und auf dem Weg über die Hydrochinonbrenztraubensäure entsteht die Homogentisinsäure.

```
     O              OH                                    HO                HO
  OH ⬡  ——→         ⬡ CH₂·CO·CO·OH       ——→              ⬡ OH              ⬡ OH
     CH₂            OH                                    CH₂               |
     |                                                    |                 CH₂
     CO                                                   CO                |
     |                                                    |                 CO·OH
     CO·OH                                                CO·OH
   Chinol.                                         Hydrochinon-        Homogentisinsäure.
                                                brenztraubensäure.
```

Zu einem weiteren Abbau der Homogentisinsäure, wie sie der Normale vollbringt, ist der Alkaptonuriker nicht im stande, er bleibt vielmehr auf der Homogentisinsäurestufe stehen!

Außer der Homogentisinsäure wird vom Alkaptonuriker unter Umständen noch eine andere Alkaptonsäure ausgeschieden, nämlich die von *Kirk*[19] zuerst beschriebene Uroleucinsäure, welche von *Huppert*[20] als Hydrochinonmilchsäure aufgefaßt worden ist. Sie unterscheidet sich von der Homogentisinsäure dadurch, daß sie durch Bleisalze schwer oder gar nicht fällbar ist, daß sie mit Eisenchlorid nicht wie Homogentisinsäure Blaufärbung, sondern Grünfärbung erzeugt und daß sie einen niedrigeren Schmelzpunkt hat (Homogentisinsäure 147°, Uroleucinsäure 130—133°). Indessen tritt dieser Körper keineswegs in allen Fällen von Alkaptonurie auf, und wo er vorhanden ist, pflegt er in sehr geringen Mengen, eventuell auch sporadisch aufzutreten, wie in dem Falle von *Langstein* und *Meyer*. Sie wird durch Ätherextraktion aus dem Harn gewonnen, krystallisiert in strahligen Nadeln vom Schmelzpunkt 130—133°. Auch ich selbst habe in einem Fall von Alkaptonurie, den ich mit meinem Assistenten *Dr. Bürger* zusammen beobachtet habe (D. med. Woch. 1913), neben der Homogentisinsäure eine mit Blei nicht fällbare ätherlösliche Alkaptonsäure aus dem Harn erhalten.

Von verschiedenen Seiten ist die Existenz dieser Uroleucinsäure angefochten (vgl. *Adler*[21]) und sie vielmehr als eine verunreinigte Homogentisinsäure aufgefaßt worden. Die *Huppert*sche Vorstellung, daß es sich um Hydrochinon-α-Milchsäure handle, wurde deshalb als unwahrscheinlich bezeichnet, da sie bei derartiger Konstitution infolge ihres asymmetrischen C-Atoms optisch aktiv sein müßte, was aber offenbar nach den Beobachtungen von *Kirk, Huppert, Langstein* u. *Meyer* nicht der Fall ist. Außerdem unterscheidet sich die von *Neubauer* u. *Flatow* synthetisch dargestellte Hydrochinon-α-Milchsäure sehr wesentlich in ihren Eigenschaften von der Uroleucinsäure. Der Aufklärung der Konstitution dieser Uroleucinsäure steht aber im Wege, daß sie offenbar nur sehr selten und dann in sehr geringen Mengen vorkommt. Sie ist bisher nur in dem *Krik*schen Fall, in dem von *Meyer* u. *Langstein* beobachtet und in unserem soeben erwähnten Fall von Alkaptonurie gewonnen worden.

Der Alkaptonuriker ist übrigens im stande, die dritte aromatische Aminosäure des Eiweißmoleküls, das Tryptophan, welches freilich keinen einfachen Benzolring, sondern einen Benzopyrrolring (= Indolring) enthält, richtig abzubauen und wie der Normale völlig zu zerstören. Wenigstens hat *Neubauer* das für seinen Fall bewiesen. Es handelt sich also bei der Alkaptonurie nicht ganz allgemein um ein Unvermögen, den Benzolring zu spalten, sondern lediglich um eine Insuffizienz des intermediären Stoffwechsels im normalen Abbau der aromatischen Aminosäuren l-Tyrosin und l-Phenylalanin.

Klinische Symptomatologie.

Der Harn zeigt bei der Alkaptonurie pathognomonische Eigenschaften, an denen sie leicht erkannt werden kann. Im frisch gelassenen Zustand hat er ein völlig normales Aussehen und normale gelbe Farbe. Beim Stehen an der Luft und am Licht, langsamer auch beim dunkel aufbewahrten Harn, entwickelt sich nach und nach von der Oberfläche her eine Dunkelfärbung, die

sich nach und nach dem ganzen Harn mitteilt und durchaus an die Beschaffenheit des Phenolharns erinnert. Bei Zusatz von Alkali zum Harn oder bei spontaner alkalischer Reaktion desselben tritt die Dunkelfärbung schneller auf, vornehmlich beim Schütteln, indessen kann sich auch saurer Alkaptonharn dunkel färben, wenn er in ammoniakalische Harngärung übergeht. Die Neigung zur Schwarzfärbung ist bei verschiedenen Alkaptonurikern offenbar eine ganz verschiedene. Der Harn kann unter Umständen schon sogar dunkelbraun aus der Blase entleert werden. Die Schwarzfärbung des Harnes zweier Alkaptonuriker eigener Beobachtung konnte z. B. auch nicht durch Verschluß und hoher Überschichtung mit Toluol, durch welche der Harn vor der direkten Berührung mit der Luft geschützt wurde, verhindert werden. Andere Beobachter vermißten dagegen auch beim offenen, tagelangen Stehen des Urins eine erkennbare Braunfärbung (*Fromherz*).

Diese Braunfärbung beruht auf Sauerstoffabsorption der Alkaptonsäuren. Die näheren Vorgänge bei dieser Reaktion sind uns unbekannt.

Jedenfalls darf man also aus dem Fehlen der spontanen Braunfärbung eines Harnes nicht auf Abwesenheit von Alkaptonsäure schließen, und der Grad der Verfärbung sagt nichts bezüglich der Quantität des vorhandenen Alkaptons.

Als auffallende Tatsache wird von manchen Alkaptonurikern das Auftreten von braunen, bzw. schwarzen Flecken in der Wäsche berichtet, die durch Waschen mit Seife (alkalisch!) nicht entfernbar seien. Das Fehlen von solchen Flecken in der Wäsche darf nicht als Dokument gegen das Bestehen einer Alkaptonurie aufgefaßt werden.

Der Alkaptonharn reduziert alkalische Kupferlösung, gibt also positive *Trommer*sche, bzw. *Fehling*sche Reaktion, während er die alkalische Wismutlösung (*Nylander*) nicht reduziert. Die reduzierende Kraft des Alkaptonharns gegenüber *Fehling*scher Lösung ist 9—10mal so groß, wie die einer Zuckerlösung vom gleichen Prozentsatz. Die Homogentisinsäure reduziert ammoniakalische Silberlösung in der Kälte, und auf dieser Eigenschaft beruht die übliche quantitative Bestimmungsmethode der Homogentisinsäure im Harn.

Mit Eisenchlorid gibt der Alkaptonharn ebenso wie die Homogentisinsäure und ihre Salze eine flüchtige Grün-, bzw. Blaufärbung. Das Bleisalz der Homogentisinsäure enthält 34·79% Pb und weist einen Schmelzpunkt von 214—215° C auf. Es dient in der Regel zur Darstellung der Säure aus dem Harn. Die reine Homogentisinsäure hat einen Schmelzpunkt von 146·5 bis 147° C. Sie ist optisch inaktiv und gärt nicht. Ihre Lösung zeigt die Eigenschaften des Alkaptonharns, auch die charakteristische Verfärbung. Die Homogentisinsäuremengen, die täglich ausgeschieden werden, belaufen sich auf 3 bis 7 *g* und mehr, je nach der Intensität der Störung und der Höhe der Eiweißzufuhr. Von *Zimper*[23] und *Groß* u. *Allard* beobachtete Alkaptonuriker schieden bis zu 14—16 *g* pro die aus. Die Kranke meiner klinischen Beobachtung schied sogar bis zu 25 *g* (!) Homogentisinsäure am Tage aus (mit ammoniakalischem Silber titriert). Der Kot der Alkaptonuriker enthält keine Alkaptonsäuren, hingegen

haben *Abderhalden* u. *Falta* typische Homogentisinsäure aus dem Blutserum isoliert. In einem unserer Fälle von Alkaptonurie, die wir auf meiner Abteilung beobachtet haben, hat *Dr. Bürger* vergeblich nach Homogentisinsäure im Blute gesucht. Auch im Schweiß hat *Garrod* Homogentisinsäure nicht finden können. In unseren eigenen Beobachtungen fiel in den Achselhöhlen eine höchst merkwürdige grünblaue Verfärbung auf, die zweifellos nicht vom Schweiß selbst, sondern von dem damit vermischten Talgdrüsensekret der Achselhöhle herstammte. Denn in 50 cm^3 Schweiß gelang es uns nicht, auch nicht nach Einengen desselben auf 5 cm^3, auch nur Spuren von Alkaptonsäuren nachzuweisen. Eine auffällige dunkelbraune bis schwarze Verfärbung weist auch das Cerumen der Alkaptonuriker auf, wenn es längere Zeit der Luftoxydation ausgesetzt war.

Was nun das Vorkommen dieser eigenartigen Stoffwechselstörung betrifft, die sich dem Kundigen durch die genannten Eigentümlichkeiten von Urin, Schweiß, Cerumen leicht verrät, so handelt es sich zweifellos um eine seltene Anomalie, selbst wenn man damit rechnet, daß das Leiden oft genug übersehen werden mag. So hatte z. B. auch unser eigener Fall zwei klinische Beobachtungen an anderer Stelle unerkannt durchgemacht! Die Anomalie ist so selten, daß *Fromherz*[24] im Jahre 1908 nicht mehr als 58 aus der Weltliteratur zusammenstellen konnte.

Die Dauer der Anomalie läßt sich in den meisten Fällen nicht mit Sicherheit nachweisen, sie scheint vorübergehend auftreten zu können, in den meisten Fällen aber hat sie zeitlebens bestanden. Nur die positive Angabe von dunkelndem Urin oder braunen, bzw. schwarzen Flecken in der Wäsche hat anamnestische Bedeutung. Das Fehlen dieser Angaben schließt, wie wir oben schon ausgeführt haben, das Bestehen einer Alkaptonurie keineswegs aus. *Garrod* hat z. B. schon wenige Stunden nach der Geburt bei dem Bruder seines Patienten Alkaptonurie beobachtet. Die Alkaptonurie befällt vorwiegend das männliche Geschlecht und gehört zu den familiären Stoffwechselstörungen; und es existieren in der Literatur eine Reihe von Beispielen für das Auftreten der Anomalie bei Geschwistern, worauf *Kirk* zuerst aufmerksam wurde. Die Blutsverwandtschaft der Eltern scheint zuweilen, wenn auch keineswegs immer, eine gewisse Rolle zu spielen. (cf. hierfür *Garrod,* About Alkaptonuria. Lancet. 1901, Nr. 30, u. *Fromherz,* Diss.).

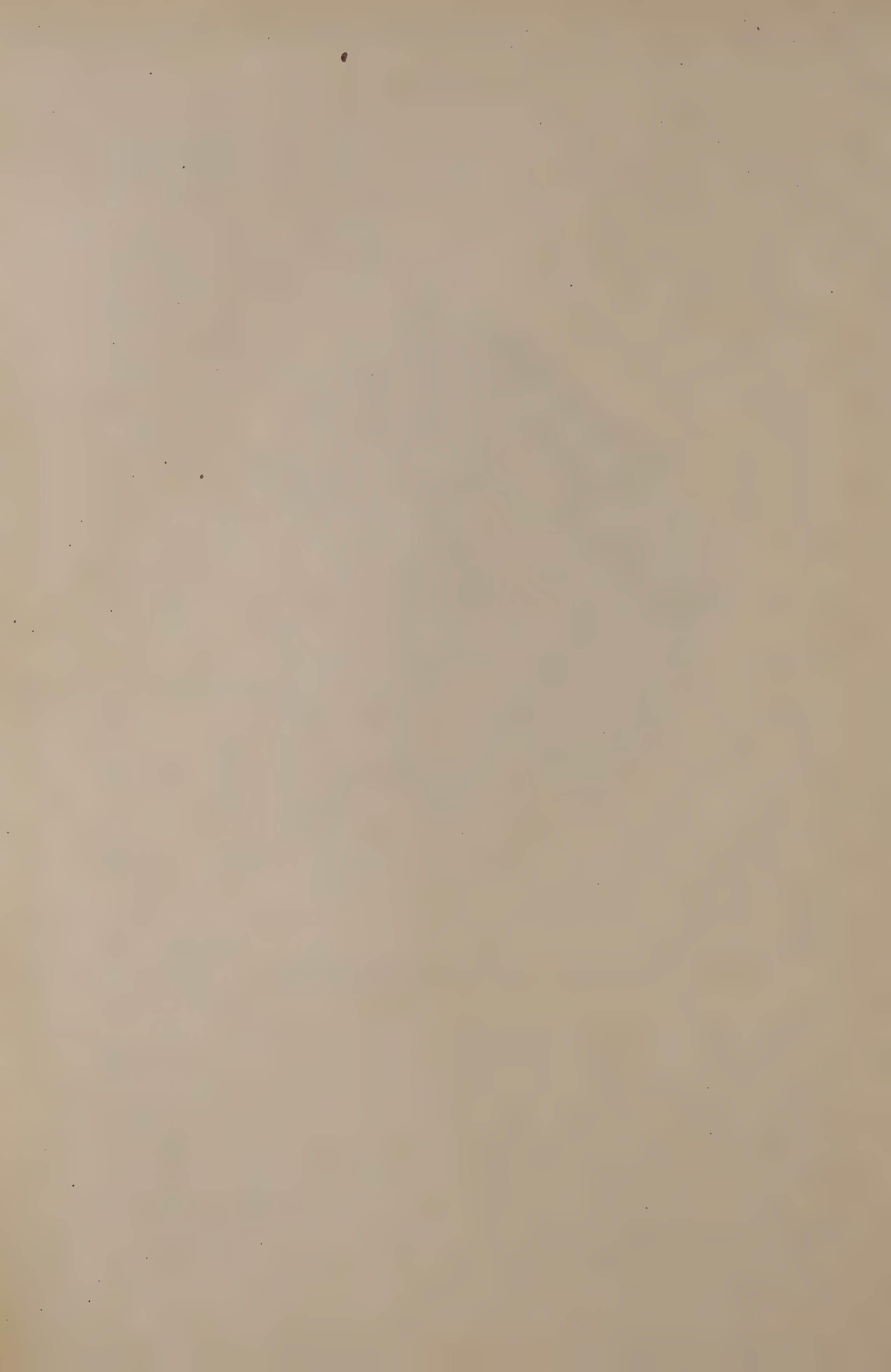
Daß Alkaptonurie auf die nächste Generation vererbt werden kann, ist bisher nur in einer einzigen Beobachtung von *Garrod*[25] bekannt geworden. Ich bin selbst in der Lage, einen interessanten Beitrag zu liefern: Eine mit Alkaptonurie behaftete Kranke meiner klinischen Beobachtung aus meiner Hamburg-Altonaer Zeit gab uns Veranlassung, den einzelnen über Holstein verstreuten Familienmitgliedern aus vier Generationen nachzugehen und authentische Angaben von ihnen zu erhalten, bzw. ihren Urin zu untersuchen. Das Resultat war folgendes:

Die klinisch von uns beobachteten Fälle von Alkaptonurie sind Christian St. und seine Schwester Frau R., zwei ihrer Geschwister, nämlich eine



Ochronose der Ohrknorpel bei Alkaptonurie. (Eigene Beobachtung.)

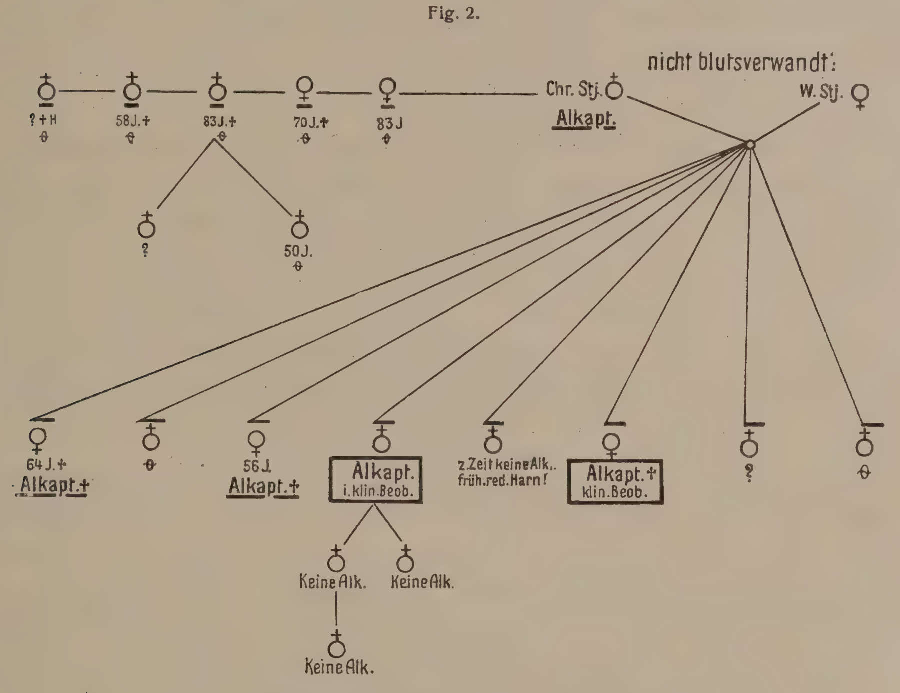
Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Schwester, die im 64. Lebensjahr gestorben war und eine im 56. Lebensjahr verstorbene, haben beide von jeher schwarze Flecke in der Wäsche gehabt, so daß also von acht Geschwistern vier nachweislich alkaptonurisch waren! Der Vater dieser acht Geschwister ist Alkaptonuriker gewesen. Die Kinder und ein Enkelkind der alkaptonurischen Geschwister sind nicht alkaptonurisch.

Bis vor kurzem war man der Ansicht, daß die Alkaptonurie eine harmlose Stoffwechselstörung sei und abgesehen von den erwähnten Eigenschaften des Harns keine subjektiven oder objektiven Krankheitszeichen darbiete, ein

Fig. 2.



Alkaptonuriker-Stammbaum. (Eigene Beobachtung.)

Standpunkt, den ich auch selbst in der 1. Aufl. meines Lehrb. (Ernährung u. Stoffwechselkrankh.) vertreten habe. Meine eigenen Beobachtungen an der erwähnten Alkaptonurikerfamilie haben mich indessen selbst eines anderen belehrt.

Die beiden bei uns in klinischer Beobachtung gewesenen Alkaptonuriker boten nämlich das ausgesprochene klinische Bild der Ochronose dar. Bei der 51jährigen Frau wiesen die Knorpel der beiden Ohrmuscheln in gleicher Weise eine auffallende dunkelblaue Verfärbung auf, die an manchen Stellen durch die Haut durchschimmerte, so besonders intensiv an dem oberen Abschnitt des Anthelix, am Crus helicis sowie im Cavum conchae (vgl. Farbentafel). Eine eigentümliche, fleckweise bräunliche Verfärbung fand sich ferner beiderseits auf den Skleren lateral von der Cornea. In beiden Achselhöhlen eine

eigentümliche grünbraune Verfärbung, die sich zum Teil mit äthergetränkter Watte wegwischen ließ. Offenbar handelt es sich hier um eine ochronotische Verfärbung der Talgdrüsensekrete der Achselhöhlen und nicht um alkaptonurischen Schweiß. Denn der Schweiß selbst erwies sich — wie bereits oben erwähnt — auch in größeren Mengen analysiert, völlig frei von Alkaptonsäuren. Das Cerumen war schwarzbraun. Der um acht Jahre ältere Bruder der Patientin, der gleichfalls bei uns in Beobachtung stand, bot auf ein Haar das gleiche Bild der Ochronose dar, die Blaufärbung sowohl der Ohrknorpel als auch die bläulichbraunen Flecke auf beiden Skleren. Außerdem schimmerte bei ihm der Nasenknorpel an den Kanten des Nasenrückens blau durch die darüberliegende Haut durch, und die Wangengegend über den Jochbeinen bot eine eigentümliche Blaubraunfärbung dar, mit kleinen, eingestreuten, comedonenähnlichen dunklen Punkten. Auch bei ihm schwärzliches Cerumen. Außer diesen beiden Geschwistern hatte nur der im Alter von 60 Jahren verstorbene Vater derselben (s. o. Stammbaum!) gleichfalls „blaue Ohren" und braunblaue Flecken an den Wangen, ganz in derselben Weise wie seine beiden Kinder, wie uns von denselben mit Bestimmtheit angegeben wurde. Ob die beiden mit 56, bzw. 64 Jahren verstorbenen Schwestern unseres alkaptonurischen Geschwisterpaares ebenfalls sichtbare Ochronose gehabt haben, konnten wir nicht ermitteln, obwohl sicher zu eruieren war, daß auch sie schwarze Flecke in der Wäsche hatten, also sicher alkaptonurisch waren. Von den nicht alkaptonurischen Geschwistern und Verwandten hatte auch keines Ochronose. Besser läßt sich wohl die Zusammengehörigkeit von Ochronose und Alkaptonurie wohl nicht demonstrieren!

Die Ochronose ist eine Anomalie, die zuerst *Virchow* als zufälligen Befund an der Leiche entdeckt hat, den er der Naturforscherversammlung 1865 vorlegte: Bei einem 65jährigen Invaliden, der an einem Aneurysma unter den Zeichen der Kreislaufinsuffizienz und Erschöpfung zu grunde gegangen war, fiel ihm die eigentümliche Verfärbung aller knorpeligen Teile des Thorax, der Synchondrosen des Beckens, der Gelenkknorpel der Extremitäten, der Knorpel des Larynx und der Luftwege, der Knorpel der Nase und des Ohres, der Intima der Arterien, mit einem Wort, sämtlicher Knorpel auf. Sie waren alle „dintenschwarz", „als ob sie geradezu in gewöhnliche Dinte eingetaucht seien". Alle beteiligten Gewebe waren pathologisch verändert, die Knorpel zeigten überall die „Zeichen progressiver Wucherung". *Virchow* vermutete, daß es sich um Hämatinderivate handle, zumal auch die gefäßreichsten Zonen am dunkelsten gefärbt waren.

Seitdem *Osler*[26], *Clemens*[30], *Groß* und *Allard*[27] diese Ochronose bei zweifellosen Fällen von Alkaptonurie beobachtet haben, ist die genetische Beziehung der Alkaptonurie zur Ochronose diskutiert worden. Speziell *Groß* und *Allard*[29] haben an der Hand einer eigenen einschlägigen Beobachtung alle bisher beobachteten 16 Fälle von Ochronose kritisch geprüft und sind zur Schlußfolgerung gekommen, daß Ochronose und Alkaptonurie Erscheinungen ein und derselben Stoffwechselanomalie sind und in genetischem Zusammenhang

stehen. Sie erbrachten eine wesentliche experimentelle Stütze für ihre Anschauung durch die Beobachtung, daß das Knorpelgewebe ganz specifische Beziehungen zu der Homogentisinsäure besitzt, die dem Bindegewebe so gut wie ganz fehlen. Wenn sie nämlich Knorpelstücke in eine Lösung von Homogentisinsäure legten, färbten sich dieselben dunkler und dunkler bis zum Tiefschwarz, daß sie von den der Leiche entnommenen ochronotischen Knorpelstücken nicht mehr zu unterscheiden waren. Es mußte also der Knorpel aus der absorbierten Homogentisinsäure farbige Abbauprodukte gebildet und in sich aufgestapelt haben.

Ich bin der Meinung, daß diese Auffassung durchaus zutrifft und finde in unseren eigenen klinischen Beobachtungen einen stringenten Beweis dafür: In den 4 Generationen unserer Alkaptonurikerfamilie haben diejenigen Personen, die Ochronose hatten, auch Alkaptonurie gehabt, nämlich die beiden von uns klinisch beobachteten Geschwister sowie der Vater. Bei keinem Nichtalkaptonurischen bestand Ochronose! Die Alkaptonurie führt zur Ochronose. Es bedarf aber offenbar längerer Dezennien bestehender Alkaptonurie, damit die Ochronose allmählich zu stande kommt. Nicht jeder Alkaptonuriker erlebt seine Ochronose! Sodann ist an unserer Alkaptonurikerfamilie besonders bemerkenswert, daß sämtliche Alkaptonuriker darin starke arthritische Beschwerden hatten, dagegen kein einziges nichtalkaptonurisches Mitglied! Ich will nicht unterlassen, zu bemerken, daß unsere darauf gerichteten Recherchen besonders sorgsam waren. Der Vater litt neben seiner Alkaptonurie und seinen „blauen Ohren" von seinem 40. Lebensjahr an an heftigen arthritischen Beschwerden, er starb im 60. Lebensjahr. Seine 83jährige, noch lebende Schwester hatte nie arthritische Beschwerden, und wir haben in ihrem Harn keine Spur von Alkaptonsäure gefunden.

Von der zweiten Generation, die unter 8 Geschwistern 4 Alkaptonuriker aufwies, hatten nur diese vier letzteren heftige arthritische Beschwerden, die anderen, nichtalkaptonurischen, waren frei davon. Bei den beiden von uns klinisch beobachteten Geschwistern konnten wir in den Röntgenbildern die für Osteoarthritis deformans typischen Gelenkveränderungen an den großen Gelenken nachweisen: der 59jährige Bruder St. litt seit 15 Jahren an arthritischen Beschwerden in den verschiedensten Gelenken. Vor 5 Jahren, gelegentlich der Bettruhe infolge einer rechtseitigen Oberschenkelfraktur, versteifte das linke Knie dermaßen, daß man chirurgischerseits an eine gewaltsame Mobilisation dachte. Seitdem hat sich das Knie wieder etwas gebessert, bestehen viele Beschwerden und häufige Schmerzanfälle in diesem Knie. Das Röntgenbild dieses Kniegelenks zeigt alle charakteristischen Merkmale der Osteoarthritis deformans: Verschmälerung der Gelenkspalte, lippenförmige Wucherungen an den Knorpelknochengrenzen, ausgezogene Patella, freie Gelenkkörperchen im Gelenk. Auch die Röntgenplatten der Schultergelenke sowie der Fußwurzelknochen weisen auf deutliche Veränderungen im Sinne der Osteoarthritis deformans.

Ähnlich die 51jährige Schwester: Sie hat überhaupt wegen der osteoarthritischen Veränderungen vornehmlich in der rechten Schulter, Schmerzen, Versteifung, die klinische Behandlung aufgesucht, wodurch die Entdeckung der Alkaptonurikerfamilie ermöglicht wurde. An allen Gelenken ließen sich osteoarthritische Veränderungen nachweisen, die freilich am Schultergelenk am weitesten fortgeschritten waren. Die ersten Beschwerden von den Schultergelenkaffektionen bestehen seit kaum einem Jahre. Nach dem unabhängig voneinander erstatteten Bericht der beiden Geschwister muß der mit Alkaptonurie (schwarze Flecken in der Wäsche!) belastete Vater eine sehr hochgradige Osteoarthritis gehabt haben, die allmählich zu einer fast völligen Versteifung geführt hat.

Es ist somit kein Zweifel, daß diese Osteoarthritis deformans bei den ochronotischen Alkaptonurikern der zahlreichen Familie, u. zw. nur bei diesen, die Folge einer durch Jahrzehnte hindurch bestehenden alkaptonurischen Stoffwechselstörung darstellt, welche durch die Ochronose die Gelenke so schädigt, daß dadurch im vorgerückteren Lebensalter eine typische Osteoarthritis deformans zustande kommt!

Bemerkenswert ist nun, daß in dem ersten von *Virchow*[31] entdeckten Fall von Ochronose auch gleichfalls die Zeichen der Osteoarthritis deformans vorhanden waren.

„Die Synovialis", sagt *Virchow* über die Gelenke seines Falles, „befand sich in einem Zustand starker Vascularisation und Hyperämie und war mit knorpeligen Auswüchsen von zum Teil ungewöhnlicher Größe besetzt. Die Gelenkknorpel zeigten die Erscheinungen des sog. Malum senile (Arthritis deformans), besonders am Knie, wo der Knorpel der Patella neben zottigen Wucherungen tiefe, bis auf die Knochenfläche dringende Substanzverluste wahrnehmen ließ. Außen um mehrere Gelenke fanden sich allerhand osteophytische Bildungen."

Die nahe Beziehung zwischen Ochronose und Gelenkveränderungen haben zuerst *Allard* und *Groß*[28] auf Grund ihrer eigenen Beobachtungen erkannt, und sie haben die schweren arthritischen Veränderungen nicht als zufällige Komplikation der Ochronose, sondern als direkte Folge der mit der Einlagerung des Farbstoffes verbundenen Änderung des Knorpelgewebes richtig gedeutet. Sie haben sie daher direkt als Arthritis alcaptonurica bezeichnet. Diese Arthritis alcaptonurica oder genauer Osteoarthritis alcaptonurica entwickelt sich bei älteren Alkaptonurikern, bei denen die Stoffwechselstörung dezennienlang bestanden hat, nach unseren Erfahrungen etwa vom 40.—50. Lebensjahre an.

Embden, Stier[32], *Stange*[33] sowie *Groß* und *Allard* beobachteten dysurische Beschwerden bei ihren Alkaptonurikern; bis zu einem gewissen Grade mag das mit hoher Homogentisinsäureausscheidung im Zusammenhange stehen, indessen sind auch hochgradige Alkaptonausscheidungen ohne diese Beschwerden bekannt.

Die Frage, ob außer der pathologischen Homogentisinsäureausscheidung noch Störungen im Stoffwechsel des Alkaptonurikers nachweisbar sind, liegt nahe. Sichere Anhaltspunkte sind indessen bis jetzt dafür nicht gefunden. Speziell hat man an einen gewissen Zusammenhang der Alkaptonurie mit Diabetes gedacht (*Bödeker*, zit. b. *Fromherz*), zumal *Geyger*[34] im Harn eines Diabetikers eine Substanz zu isolieren gelang, die *H. Embden* später als identisch mit der Homogentisinsäure erkannte. Freilich dauerte die Alkaptonurie hier nur einen Tag und wurde während wochenlanger Untersuchungen daraufhin vermißt. Dazu kommt, daß *Falta*[35] bei schwerem Diabetes eine verminderte Toleranz gegenüber der Homogentisinsäure feststellen konnte. Indessen sind das alles Beziehungen sehr unsicherer Art, die meines Erachtens einen inneren Zusammenhang zwischen Diabetes und Alkaptonurie nicht zu beweisen vermögen.

Die Ausscheidung der Harnsäure sowie des Allantoins bewegt sich in normalen Grenzen (*O. Adler*[36]), so daß also kein Anhaltspunkt dafür besteht, daß bei der Alkaptonurie irgendwelche Abweichungen des Purinstoffwechsels von der Norm bestehen.

Die Therapie der Alkaptonurie kann nur eine sehr beschränkte sein. Die Ausscheidung der Alkaptonsäuren zu verhindern, bzw. ihre Vermehrung zu fördern, steht nicht in unserer Macht. Indessen können wir auf diätetischem Weg darauf hinwirken, die exogene Komponente der Homogentisinsäureausscheidung möglichst herabzusetzen durch Beschränkung der Eiweißzufuhr auf das Eiweißminimum. Damit wird ein beträchtliches Absinken der Alkaptonausscheidung erreicht. So schied z. B. unsere Alkaptonurische bei Beschränkung der Eiweißzufuhr in der Nahrung nur 2·35 *g* Homogentisinsäure aus, während bei eiweißreicher Kost 19·95 *g* Homogentisinsäure als Tagesmenge ausgeschieden wurden. Die endogene Quote der Alkaptonurie, die ja auch im Hunger ausgeschieden wird, zu beschränken, sind wir nicht im stande. Die Diätvorschrift wäre also so zu gestalten, daß die Gabe von 0·7—0·8 *g* Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschritten wird, und der Calorienbedarf im übrigen durch Fette und Kohlenhydrate gedeckt wird. Dabei reichliche Flüssigkeitszufuhr, um die Retention der Alkaptonsubstanzen nach Möglichkeit zu verhindern.

Die Behandlung der Osteoarthritis alcaptonurica unterscheidet sich in nichts von der gewöhnlichen Osteoarthritis: Wärme, Fangokuren, Lichttherapie, Gymnastik, Massage und elektrische Behandlung der den kranken Gelenken benachbarten Muskeln.

Literatur:

Alkaptonurie:

[1] *Bödeker,* Über das Alkapton, ein neuer Beitrag zur Frage: Welche Stoffe des Harns können Kupferreduktion bewirken? Zt. f. rat. Med. **1859**, VII, S. 130; Liebigs Ann. **1861**, CXVII, S. 98. — [2] *W. Ebstein* u. *I. Müller,* Brenzkatechin in dem Urin eines Kindes. Virchows A. **1875**, LXII, S. 554. — [3] *Baumann* u. *Wolkow,* Über das Wesen der Alkaptonurie. Zt. f. phys. Chem. **1891**, XV, S. 228; *Baumann* u. *Kraske,* M. med. Woch. **1891**, Nr. 1; *Heinrich Embden,* Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. I. Mitt. Über

einen neuen Fall von Alkaptonurie. Zt. f. phys. Chem. **1892**, XVII, S. 182; *Baumann*, Über die Bestimmung der Homogentisinsäure im Alkaptonharn. Zt. f. phys. Chem. **1891**, XVI, S. 268; *Baumann* u. *Fränkel*, Über die Synthese der Homogentisinsäure. Zt. f. phys. Chem. **1895**, XX, S. 219. — [4] *Mittelbach*, Ein Beitrag zur Kenntnis der Alkaptonurie. A. f. kl. Med. **1901**, LXXI, S. 50. — [5] *Garrod*, A Contribution to the study of alcaptonuria. Medico-chir. Transact. **1899**, LXXXII, S. 367; About alcaptonuria. Lanc. **1901**, II, S. 1484; **1902**, II, S. 1616; J. of phys. **1906**, XXXIII, S. 198. — [6] *Langstein*, Zum Chemismus der Ochronose. Berl. kl. Woch. **1906**, S. 596; *Langstein* u. *E. Meyer*, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. A. f. kl. Med. **1903**, LXXVIII, S. 161. — [7] *Falta* u. *Langstein*, Die Entstehung der Homogentisinsäure aus Phenylalanin. Zt. f. phys. Chem. **1903**, XXXVII, S. 513. — [8] *Ernst Fischer* u. *Abderhalden*, Über die Verdauung einiger Eiweißkörper durch Pankreasferment. Zt. f. phys. Chem. **1903**, XXXIX, S. 81. — [9] *Abderhalden, London* u. *Remlin*, Weitere Studien über die normale Verdauung der Eiweißkörper im Magendarmkanal des Hundes. Zt. f. phys. Chem. **1909**, LVIII, S. 432. — [10] *L. Pincussohn*, Alkaptonurie. Erg. d. inn. Med. **1912**, VIII, S. 454, Lit. bis 1911. — [11] *Aberhalden* u. *Falta*, Die Zusammensetzung der Bluteiweißstoffe in einem Fall von Alkaptonurie. Zt. f. phys. Chem. **1903**, XXXIX, S. 143. — [12] *Abderhalden, Bloch* u. *Rona*, Abbau einiger Dipeptide des Tyrosins und Phenylalanins bei einem Fall von Alkaptonurie. Zt. f. phys. Chem. **1907**, LII, S. 435; *Abderhalden* u. *Bruno Bloch*, Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel ausgeführt an einem Alkaptonuriker. Zt. f. phys. Chem. **1907**, LIII, S. 464. — [13] *Abderhalden* u. *Masini*, Über das Verhalten von Monopalmityl-l-Tyrosin, Distearyl-l-Tyrosin und von p-Aminotyrosin im Organismus des Alkaptonurikers. Zt. f. phys. Chem. **1910**, LVI, S. 140. — [14] *Umber*, Das Verhältnis von Zucker- und Stickstoffausscheidung beim Eiweißzerfall im Diabetes. Vortr. auf. d. 73. Naturforscher-Vers. Hamburg 1901. Th. d. G. **1901**, S. 440. — [15] *Otto Neubauer*, Abbau der Aminosäuren im Organismus. Biochem. Handlexikon. **1911**, IV, S. 360. — [16] *Abderhalden*, Über die Bildung von Homogentisinsäure nach Aufnahme großer Mengen von l-Tyrosin per os. Zt. f. phys. Chem. **1912**, LXXVII, S. 454. — [17] *Neubauer*, Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. A. f. kl. Med. **1909**, XCV, S. 211. — [18] *L. Blum*, Über den Abbau aromatischer Substanzen im menschlichen Organismus (nach Versuchen am Normalen u. Alkaptonuriker). A. f. exp. Path. u. Pharm. **1908**, LIX, S. 269. — [19] *R. Kirk*, On a new acid found in human urine which darkens with Alkalies. J. of Anat. and Phys. 1889, XXIII, S. 69; Br. med. j. **1886**, S. 1617; **1888**, S. 232; **1889**, S. 1149. — [20] *Huppert*, Über die Alkaptonsäure. Zt. f. phys. Chem. **1897**, XXIII, S. 412; A. f. kl. Med. **1899**, LXIV, S. 129. — [21] *Adler*, Über Alkaptonurie. Biochem. Zt. **1909**, XXI, S. 5. — [22] *Neubauer* u. *Flatow*, Synthesen von Alkaptonsäuren. Zt. f. phys. Chem. **1907**, LII, S. 375. — [23] *Zimper*, Über Alkaptonurie. Würzburg **1903**. Diss. (zit. nach *Fromherz*). — [24] *Fromherz*, Über Alkaptonurie. Inaug.-Diss. Freiburg **1908** (Lit. bis 1908). — [25] *Garrod*, The incidence of alkaptonuria. Lanc. **1902**, II, S. 1616. — [26] *Osler*, Ochronosis. Lanc. 2. Jan **1904**. — [27] *Groß* u. *Allard*, Untersuchungen über Alkaptonurie. Zt. f. kl. Med. **1907**, LXIV. — [28] *Allard* u. *Groß*, Alkaptonurie und Ochronose. Mitt. a. d. Gr. **1908**, XIX, S. 24. — [29] *Groß* u. *Allard*, Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Ochronose. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1908**, LIX, S. 384. — [30] *Clemens*, Disk. a. d. 24. Kongr. f. inn. Med. **1907**, Verh. S. 249. — [31] *Virchow*, Ein Fall von allgemeiner Orchronosis der Knorpel und knorpelähnlichen Teile. Virchows A. **1866**, XXXVII, S. 212. — [32] *Stier*, Ein neuer Fall von Alkaptonurie. Berl. kl. Woch. **1898**, S. 185. — [33] *Stange*, Fall von Alkaptonurie. Virchows A. **1896**, CXLVI, S. 86. — [34] *A. Geyger*, Glykosurinsäure im Harn eines Diabetikers. Pharm. Zt. 6. Aug. **1892**, S. 488. — [35] *Falta*, Der Eiweißstoffwechsel bei der Alkaptonurie. A. f. kl. Med. **1904**, LXXXI, S. 231. — [36] *O. Adler*, Über Alkaptonurie. Biochem. Zt. **1909**, XXI, S. 5.

Physiologie und Pathologie der Wasserausscheidung. Diabetes insipidus.

Der Wasserstoffwechsel im Körper hat seine Quellen in der Wasser- und Nahrungszufuhr. In letzterer nicht nur deshalb, weil alle Nahrungsmittel, die wir genießen, einen mehr oder weniger hohen Wassergehalt besitzen, sondern auch darum, weil die Kohlenwasserstoffe unserer Nahrung, Fette und Kohlenhydrate sowie zum Teil auch das Eiweiß bei ihrer Oxydation im intermediären Stoffwechsel Wasser liefern. Dieses „Oxydationswasser“ steht in einem gewissen Verhältnis zum Calorienwert der Muttersubstanz. Nach *Magnus-Levy*[1] liefern 100 Calorien gemischter Nahrung, bei der über die Hälfte von Kohlenhydraten, $^1/_6$ von Eiweiß und der Rest von Fetten bestritten wird, ungefähr 12 *g* Oxydationswasser.

Der Einfuhr steht die Ausfuhr im Urin, Darmentleerungen (eventuell auch in sonstigen Sekreten, wie Speichel, Sperma, Menses etc.), ferner in der Atemluft und der Hautperspiration gegenüber. Je nach Beeinflussung dieser Excretionsgebiete durch Arbeit, Vasomotorenspiel, Körpertemperatur, Außentemperatur, Kleidung u. s. w. wechselt ihre prozentuale Anteilnahme an der Gesamtwasserausscheidung.

Die Wasserausscheidung im Kot ist unter normalen Verhältnissen relativ geringen Schwankungen unterworfen und beträgt etwa 60—120 *g* pro die, kann aber bei rein vegetabilischer Kost auf mehr als das Doppelte ansteigen.

Die Menge des Harnwassers ist im wesentlichen Maße abhängig von dem Umfang der durch Lungen und Haut abgegebenen Wassermengen. Die Flüssigkeitsabgabe durch die Haut kann entweder eine unmerkliche sein (Perspiratio insensibilis) oder sie kann als sichtbares Wasser, d. i. Schweiß, auftreten, je nach der Intensität, mit der die Schweißdrüsen arbeiten, und je nach den Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnissen der Umgebung. Schließlich kommt auch noch die Intensität der im Organismus vor sich gehenden Verbrennungen, in erster Linie der Muskelarbeit, mit in Frage. Bei ruhigem Aufenthalt in mäßig ventiliertem Zimmer unter angenehmen Feuchtigkeits- und Temperaturverhältnissen beträgt die perspiratorische Wasserabgabe ca. 935 *g* im Mittel (*Atwater* und *Benedict*[2]). Davon werden ca. 60% von der Haut geliefert. Bei extrem gesteigerter Arbeitsleistung kann die Produktion des Perspirationswassers auf 3 *l*, ja sogar bis auf $7^1/_2$ *l* ansteigen.

Durch Wasserzufuhr wird in der Regel das Harnwasser vermehrt, nicht aber die perspiratorische Wasserabgabe.

Aus diesen physiologischen Daten geht hervor, daß zur Prüfung einer Wasserbilanz die Berücksichtigung des Harnwassers allein nicht ausreichend ist, das ja durch die perspiratorische Wasserabgabe erheblich übertroffen werden kann. Dadurch ergibt sich, daß bei klinischer Beurteilung der Wasserbilanz die Berücksichtigung der Harnmenge allein nicht genügt, sondern

wenigstens die tägliche Kontrolle des Körpergewichtes unter den notwendigen Kautelen durchgeführt werden muß. Das sollte die Klinik ganz allgemein mehr berücksichtigen als es vielfach üblich ist.

Das mit der Nahrung zugeführte Wasser wird — soweit es nicht zur sofortigen Ausscheidung kommt — in die Gewebe, u. zw. in erster Linie in Muskeln und Fettgewebe deponiert. Der Übertritt von Wasser, bzw. wässerigen Lösungen durch die Gefäßwandungen in die Gewebe wird, soviel wir wissen, nicht allein durch die osmotische Druckdifferenz bewerkstelligt, wenngleich derselben auch zweifellos eine große Bedeutung zukommt. Vitale Leistungen der Zellen des Endothelrohrs sowie aktive secernierende Eigenschaften der Gewebszellen spielen dabei eine erhebliche Rolle; dabei kommen noch in Betracht Diffusionsvorgänge der als Kolloidalmembran zu betrachtenden Capillarwände verschiedener Gefäßgebiete, je nach der Art der Gewebssäfte, die in dem betreffenden Gewebe das Capillarsystem benetzen (s. *R. Klemensiewicz*[3]).

Das Blut selbst hält mit einer gewissen Zähigkeit an seinem konstanten Wassergehalt fest. So bewegt sich der normale Wassergehalt des Blutes bei gesunden Männern um 76—80% des Gesamtblutes, bei Frauen um 77—81% (s. *E. Freund*[4]). In Fällen von pathologischen Wasserverlusten, wie wir sie bei Cholera, bei Verbrennungen u. dgl. zu sehen bekommen, kann der Wassergehalt des Blutes nicht unerheblich absinken: auf 74·5—78·6% bei Choleraleichen, auf 70—71% bei tödlichen Verbrennungen (s. *F. Marchand*[5]).

Die Grenzen zwischen physiologischer und pathologischer Wasserausscheidung, P o l y u r i e, sind oft sehr schwer zu ziehen.

Die Polyurie nach reichlichem Trinken tritt nur dann auf, wenn das Flüssigkeitsbedürfnis der Gewebe bereits gedeckt ist und die Circulationsverhältnisse normal sind. Daß bei Störungen der Wasserabscheidung durch Daniederliegen der gesamten Circulation oder regionärer Gefäßgebiete, z. B. des Pfortadergebietes, die zugeführte Flüssigkeit unter Umständen direkt in die Gewebe oder in den Ascites hineingeschüttet werden kann, ist ja in der Klinik leicht zu beobachten. Normalerweise wird durch die normale Trinkdiurese in den ersten Tagen eine Vermehrung der Ausscheidung des Gesamtstickstoffes im Harn hervorgerufen. Diese hat aber mit einem gesteigerten Eiweißzerfall nicht das geringste zu tun, sondern erklärt sich lediglich durch die mechanische Ausscheidung von Stickstoffschlacken.

Die Polyurien, wie wir sie bei erfolgreicher Beseitigung kardialer oder renaler Dekompensation auftreten sehen, sowie die sog. Rekonvaleszentenpolyurie kann man nicht als pathologische Erscheinungen betrachten. Ihnen beiden ist eine verhältnismäßig hohe Konzentration des polyurischen Harnes eigentümlich, die in erster Linie Kochsalz und Harnstoff betrifft. Derartige Rekonvaleszentenpolyurien können unter Umständen noch wochenlang in der Rekonvaleszenz fortdauern. Das sind alles vorübergehende Polyurien. Die flüchtigsten Formen derartiger Polyurien sind wohl die vasomotorischen Polyurien, die wir im Anschluß an Migräneanfälle oder auch bei Hysterischen

vorübergehend auftreten sehen. Länger dauernde Störungen der Wasserausscheidung bei organischen Nieren- und Gefäßerkrankungen werden an anderer Stelle dieses Werkes ihre Besprechung finden.

Was uns an dieser Stelle beschäftigen soll, sind jene Formen länger dauernder Polyurie bei organisch intakten Nieren und Circulationsorganen, die unter dem dehnbaren Begriff Diabetes insipidus zusammengefaßt werden.

Diabetes insipidus.

Unter Diabetes insipidus verstehen wir also eine länger dauernde, krankhaft gesteigerte Harnabsonderung bei anatomisch intakter Niere. Der Harn fließt dabei ebenso reichlich, ja in der Regel noch viel reichlicher als beim Diabetes melitus, ist aber zuckerfrei, also für die prüfende Zunge, das Zuckerreagens der alten Ärzte, im Gegensatz zum Zuckerharn geschmacklos = insipidus. Eine klinisch präzise Abgrenzung dieses Krankheitsbildes ist trotz aller darauf verwendeten Mühe auch heute noch nicht möglich. Es handelt sich vielmehr um einen chronischen Symptomenkomplex, der seinem Wesen nach verschiedenartigen Ursprung haben kann, aber in seiner Erscheinung durchaus beherrscht wird von einer abundanten Harnabscheidung, der Polyurie. Die Aufzählung aller mehr oder weniger willkürlichen Bemühungen früherer Jahrzehnte, in diesem Komplex verschiedene Gruppen besonders herauszuheben, ist müßig. Ich bin der Meinung, daß nach unserer gegenwärtigen Auffassung, die sich freilich noch im Fluß befindet und zweifellos vieles Unbefriedigende hat, folgendermaßen unterschieden werden muß:

a) Eigentlicher idiopathischer Diabetes insipidus infolge von primärer Polyurie.

b) Symptomatischer Diabetes insipidus durch primäre Polydipsie.

Ich betrachte es als ein Verdienst der *Erich Meyer*schen[6] Arbeiten im Anschluß an Beobachtungen von *Tallquist*[7], uns diese zweifellos zweckmäßige Ordnung der in Rede stehenden Krankheitsgruppe ermöglicht zu haben. Durch sie sind wir im stande, die Frage zu entscheiden, ob der Diabetes insipidus allemal nur die Folge einer vermehrten Flüssigkeitszufuhr, also einer Polydipsie ist — wie manche Autoren annehmen, unter denen ich vor allem *M. Reichardt*[8] nennen möchte — oder ob es nicht auch Fälle gibt, in denen diese Polydipsie gar nicht das primäre Moment darstellen kann, sondern vielmehr eine funktionelle Insuffizienz der Niere, eine primäre Polyurie. Auf diesen springenden Punkt hat kürzlich *E. Meyer*[6] erst wieder nachdrücklich hingewiesen.

Es muß hier hervorgehoben werden, daß *Dietrich Gerhardt*[9] in seiner ausgezeichneten Monographie über den Diabetes insipidus aus dem Jahre 1899 dieser Auffassung prägnanten Ausdruck verlieh, wenn er damals sagte: „Beim idiopathischen Diabetes (sc. insipidus) ist die Störung in der Funktion der Nieren zu suchen, nicht Durstvermehrung oder Blutveränderung". *E. Meyer*[6] hat 6 Jahre später diese Nierenstörung durch funktionelle Prüfung weiter aufgeklärt und damit auch die Möglichkeit einer funktionellen Diagnose des idio-

pathischen Diabetes insipidus geschaffen. Das Wesentliche liegt nach *E. Meyers* eigenen Ausführungen in folgendem: Prüft man die Harnmengen und Urinkonzentrationen eines nierengesunden, normalen Menschen bei freigewählter Kost und Flüssigkeitszufuhr, so findet man Schwankungen der Harnmenge und der Gesamtkonzentration seines Urins. Wenn man den nierengesunden Normalen auf eine in bezug auf Stickstoff und Salze gleichmäßig zusammengesetzte Standardkost einstellt, so zeigt er schon innerhalb weniger Tage eine Konstanz der Harnmengen mit nur sehr geringen Schwankungen der Harnmengen und der Gesamtkonzentration. Legt man zu einer derartigen Standardkost Eiweiß oder Kochsalz zu, so verhält sich der Gesunde zwar verschieden je nach der Zusammensetzung der Standardkost und entledigt sich mehr oder weniger schnell der Zulagen unter Anstrebung seines Gleichgewichtes, aber er variiert immer bei der Ausscheidung der genannten Zulagen die Harnkonzentration, seltener und in geringerem Maße die Harnmenge. Im Gegensatz zum Tierversuch verändert der Mensch auf eine Kochsalzzulage seine Harnmenge nicht. Das Kochsalz wirkt beim Gesunden innerhalb weiter Grenzen nicht diuretisch. Der idiopathische Diabetes insipidus dagegen verhält sich ganz anders: Sowohl eine erhöhte Kochsalzzufuhr, als auch eine harnstoffbildende Stickstoffzulage wirkt stark diuretisch. Dabei steigt aber die Gesamtkonzentration des Urins nicht oder nur in geringem Maße, und die Eliminierung der Stoffe geschieht im wesentlichen durch eine vermehrte Wasserausscheidung, durch eine erhöhte Diurese. *E. Meyer*[6] hebt ausdrücklich hervor, „daß es hierbei auf die Gesamtkonzentration aller harnfähigen Stoffe ankommt, nicht aber auf die Konzentration eines einzelnen zugeführten Körpers“. In sämtlichen Fällen, in denen es sich um einen idiopathischen Diabetes insipidus gehandelt hat, wiederholten sich diese Verhältnisse in dem Sinne einer aufgehobenen oder verminderten Konzentrationsfähigkeit. Die osmotische, nicht die elektive Leistungsfähigkeit der Niere ist gestört!

Neben den von *E. Meyer*[6] erwähnten Fällen verweise ich auch auf eine eigene, sehr charakteristische Beobachtung eines typischen Falles von kindlichem Diabetes insipidus, in welchem wir die verminderte Konzentrationsfähigkeit der Nieren durch die Funktionsprüfung erweisen konnten (*Umber*, Lehrb. d. Ernährung u. d. Stoffw. 1909, S. 256 u. 257).

Das sind die typischen Fälle von idiopathischem Diabetes insipidus.

Dem gegenüber stehen die Fälle von sekundärem Diabetes insipidus auf Grund von primärer Polydipsie. Hier ist von der soeben dargestellten Funktionsstörung der Nieren im Sinne einer aufgehobenen oder herabgeminderten Konzentrationsfähigkeit nichts nachzuweisen. Die Ursache der Polyurie liegt vielmehr darin, daß die Patienten besonders reichlich Flüssigkeit aufnehmen und dadurch abnorme Urinmengen lassen. Die Ursache für diese vermehrte Flüssigkeitsaufnahme liegt etweder in abnormem Durst oder

in angewohnter Unart, wie sie z. B. bei Geistesstörungen auch nach meinen Beobachtungen keineswegs selten ist. Das Verdienst, auf diesen letzteren Zusammenhang besonders hingewiesen zu haben, gebührt dem Psychiater *M. Reichardt*[8]. In seiner ersten Publikation versuchte er direkt, den Diabetes insipidus als Symptom einer Geisteskrankheit darzustellen, in erster Linie der Hypochondrie sowie der hypochondrischen Paranoia, dann aber auch der Melancholie, der Epilepsie, des angeborenen oder später entstandenen Schwachsinns. Das schießt bei weitem über das Ziel hinaus, und es ist keine Frage, daß die Mehrzahl der Diabetes-insipidus-Kranken, die wir Internisten sehen, psychische Anomalien der erwähnten Art nicht aufweisen. Darin stimme ich nach eigener Erfahrung *E. Meyer* vollkommen bei, der seine Fälle zum Teil von fachpsychiatrischer Seite hat untersuchen lassen. Wenn *Reichardt,* wie er mir brieflich mitteilt, neuerdings „für viele Insipidusfälle den Begriff der ‚Geisteskrankheit' in dem üblichen landläufigen Sinne vorläufig fallen gelassen und durch den unbestimmteren Ausdruck ‚cerebral' ersetzt hat", so kommt das den Tatsachen insofern näher, als der Diabetes insipidus schlechtweg sehr wohl auf cerebraler Basis entstanden sein kann. Es erhebt sich da die Frage, ob die oben gekennzeichnete funktionelle Niereninsuffizienz, die dem idiopathischen Diabetes insipidus zugehört, nicht vom Centralnervensystem aus ausgelöst werden kann.

Wir wissen seit den berühmten experimentellen Studien von *Claude Bernard* über den „Zuckerstich", daß ein medianer Einstich am Boden des vierten Ventrikels in der Mitte zwischen Acusticus- und Vaguswurzel beim Kaninchen Polyurie und Glykosurie erzeugen kann. Trifft der Stich den Ventrikelboden weiter nach vorne, näher am Acusticusursprung, so kann man nur Polyurie in der Regel zusammen mit Albuminurie dadurch erzeugen. Es handelt sich aber hierbei um rasch vorübergehende Erscheinungen. *Kahler*[10] suchte dann auf experimentellem Wege länger dauernde Polyurien zu erzeugen, indem er den Einstich in den Boden des vierten Ventrikels mit der Applikation einer ätzenden Flüssigkeit an die verletzte Stelle verband. Er konnte dabei beobachten, daß Kaninchen, die sonst bei Haferfütterung einen spärlichen Urin produzieren, eine tage-, auch wochenlange Polyurie bekommen. Indessen weist *Finkelnburg*[11], der später die Versuche wiederholt hat, darauf hin, daß Kaninchen auch spontan in ihren Urinmengen bei Naturfütterung schwanken, wenn die Flüssigkeitszufuhr nicht genau geregelt ist. Auch *Finkelnburg* vermochte indessen vorübergehende Polyurien auf diesem Weg bei Kaninchen zu erzeugen, glaubte aber den Beweis zu erbringen, daß die Konzentrationsfähigkeit der Nieren durch den Piqûrediabetes bei diesen Tieren nicht gestört wird. *E. Meyer*[6] macht freilich darauf aufmerksam, daß das normalerweise ganz erstaunliche hohe Konzentrationsvermögen beim Kaninchen nach der Piqûre doch geschädigt ist.

Diese Kaninchenversuche lassen sich also nicht ohneweiters in die menschliche Pathologie des Diabetes insipidus übertragen, und können auch nicht dagegen herangezogen werden, daß organische Hirnläsion keinen idiopathi-

schen Diabetes hervorrufen könne. Im Gegenteil, es sind zweifellos Fälle bekannt, in denen bei Diabetes insipidus auf organischer cerebraler Grundlage das Konzentrationsvermögen der Niere im *Meyer*schen Sinne ganz erheblich gestört war, so daß man von einem echten Diabetes insipidus, ausgelöst durch organisches Hirnleiden, sprechen kann. So z. B. ein Fall *Finkelnburgs,* den *E. Meyer* geradezu als echten experimentellen Diabetes beim Menschen bezeichnet, weil er bei Hydrocephalus internus nach der Punktion auftrat. Ein von *Engel* beschriebener Fall von Commotio cerebri, ein von *Meyer* mitgeteilter Fall von schwerer cerebraler Lues, beide mit Diabetes insipidus, zeigen gleichfalls eine evidente Verminderung des Konzentrationsvermögens der Niere. Ebenso ein von *Seiler*[12] beschriebener Fall von Schädelbasisfraktur mit Hemianopsie. *Frank*[13] macht darauf aufmerksam, daß unter den in der Literatur bekannten Hemianopsiefällen relativ häufig — in über 20% — Diabetes insipidus vermerkt sei. Er bringt dies in Zusammenhang mit der Auffassung, daß die Zelle der sog. Intermediärschicht der Hypophysis Stoffe enthält, welche diuretisch wirken. Er weist auf die Entdeckung von *Magnus* und *Schäfer* aus dem Jahre 1901, daß nach intravenöser Injektion eines wässerigen Extraktes aus dem Hinterlappen der Hypophysis das Nierenvolumen sich für längere Zeit vergrößert und eine starke Diurese einsetzt, im Tierexperiment. Die Diurese dauert an, die Blutdrucksteigerung klingt nach wenigen Minuten wieder ab, was für die Unabhängigkeit der beiden Erscheinungen spricht. Nach weiteren Untersuchungen von *Schäfer* und *Herring* scheint die Steigerung der Diurese nach der Injektion des Hypophysisextraktes, dem Pituitrin, durch eine Wirkung desselben auf die epithelialen Elemente der Niere zu stande zu kommen, die bei weitem größer scheint, als die irgend eines Diureticums der Pharmakopöe. *Schäfers* experimentelle Studien an Tieren weisen ferner darauf hin, daß mechanische oder thermische Schädigung der freigelegten Hypophysis eine viele Tage lang dauernde Polyurie hervorrufen kann, die die Freilegung der Drüse an sich nicht mit sich bringt. Und zwar scheint diese polyurische Wirkung der Hypophyse von der zwischen Vorderlappen und Infundibarteil derselben gelegenen Pars intermedia auszugehen, die strukturell und funktionell eine eigene Drüse darstellt, und ein kolloides, wahrscheinlich der Ventrikelflüssigkeit sich beimengendes Sekret produziert.

Frank weist nun nachdrücklich darauf hin, daß die experimentelle Beziehung der Pars intermedia der Hypophyse zur Nierensekretion Analoga in der Klinik des menschlichen Diabetes insipidus hat, die auf einen engen Zusammenhang der Hypophyse mit dieser Erkrankung hindeuten. Es ist nicht zu leugnen, daß dieser Gedankengang bestechend ist. In einer Reihe von Diabetes-insipidus-Fällen der Literatur weisen auch andere klinische Merkmale auf Hypophysensymptome, unter denen ja die bitemporale Hemianopsie besonders verdächtig ist. Speziell zwei von *Oppenheim*[14] beobachtete Fälle von Diabetes insipidus mit bitemporaler Hemianopsie fordern diese Vorstellung geradezu heraus. Die Obduktion ergab in beiden Fällen gummöse Prozesse

in der Gegend des Chiasmas. Überhaupt scheint die Polyurie bei der Meningitis basilaris syphilitica — wohl in diesem Zusammenhang — eine bedeutsame Rolle zu spielen. *Oppenheim* erwähnt, daß von seinen 36 derartigen Patienten „11 oder 12" Polydipsie und Polyurie dargeboten haben. Auch *Nonne*[15] weist auf den Zusammenhang zwischen basaler, gummöser Hirnlues, in Form von Hirntumor auftretend, sowie zwischen basalmeningitischer Hirnsyphilis als ursächliches Moment für das Auftreten von Diabetes insipidus hin, unter Heranziehung von zahlreichen Beispielen aus der Literatur. Besonders treffend wird der von *Schäfer* im Tierexperiment erwiesene Zusammenhang zwischen Hypophysis und echtem Diabetes insipidus für den Menschen illustriert durch den von *Frank*[18] selbst beobachteten Fall.

Es handelt sich hier um einen 39jährigen Kranken, der sich vor Jahren zwei Kugeln in die rechte Schläfe geschossen hatte und bei dem ein echter Diabetes insipidus mit geschädigtem Konzentrationsvermögen der Niere gegenüber Kochsalz nachzuweisen war. Die eine der beiden Kugeln saß, nach dem Röntgenbild zu urteilen, so, daß sie eine dauernde mechanische Schädigung der Hypophyse machen mußte, und war offenbar die Ursache des echten dauernden Diabetes insipidus geworden.

Der Nachweis durch anatomische Prüfung der Hypophyse konnte freilich in diesem Fall nicht erbracht werden. Das ist aber in besonders schöner Weise kürzlich in einem Fall von Diabetes insipidus gelungen, den *Simmonds*[16] beschrieben hat:

Bei einer 37jährigen Frau trat etwa 2 Monate nach Entfernung einer krebsigen Brustdrüse gleichzeitig mit der Bildung von Carcinommetastasen in verschiedenen Körperregionen, darunter auch in der Hypophysis, eine hartnäckige, hochgradige, vorher sicher fehlende Polyurie auf. Die anatomische Untersuchung der Hypophysis ergab, daß der Hinterlappen derselben durch die Krebsmetastase völlig zerstört war. Die Neubildung reichte bis unmittelbar an die Pars intermedia heran, welche selbst, ebenso wie der Vorderlappen, völlig intakt geblieben ist. *Simmonds* ist völlig beizustimmen, wenn er den Diabetes insipidus als Effekt einer Überfunktion der durch die Neubildung gereizten Pars intermedia auffaßt. Die Erklärung, daß das Hypophysensekret sich hier durch das Infundibulum in die Ventrikel ergossen haben könnte, ist deshalb unmöglich, weil die Neubildung den Zugang zum Infundibulum völlig abgesperrt hatte. Das Hypophysensekret muß also durch Blut- und Lymphbahnen direkt resorbiert worden sein. — Leider fehlt in dem Fall der funktionelle Nachweis eines herabgesetzten Konzentrationsvermögens der Nieren!

Auch *Erich Meyer* demonstrierte kürzlich einen Fall von Diabetes insipidus mit Hypophysiserkrankung. Neben unvollständiger bitemporaler Hemianopsie bestand hier auch eine Dystrophia adiposo-genitalis, die ja bekanntlich auf Störungen im vorderen Teil der Hypophyse bezogen werden muß. Auch in diesem Fall bestand eine verminderte Konzentrationsfähigkeit der Niere, also primäre Polyurie.

Daß auch cerebrale Fälle von Diabetes insipidus zu den echten primären Polyurien gehören können, mit geschädigter Konzentrationsfähigkeit der Nieren, darauf hat *E. Meyer* bereits hingewiesen. Außer diesen beiden Fällen von Hypophysenerkrankung, dem sich ein gleicher von *Redslob-Seiler* anreiht, ist dieser Nachweis bei Diabetes insipidus nach Commotio cerebri (*Engel*[17]) sowie bei schwerer Gehirnlues (*E. Meyer*) erbracht.

Ich selbst vermag einen weiteren Fall von cerebralem Diabetes insipidus mit primärer Polyurie und geschädigter Konzentrationsfähigkeit der Nieren eigener klinischer Beobachtung hinzuzufügen:

Am 13. VII. 1911 wurde eine 46jährige Kranke in besinnungslosem Zustande aus dem Köln-Hamburger D-Zug der damals von mir geleiteten inneren Abteilung des Altonaer städtischen Krankenhauses zugeführt. Später erhielten wir von ihr folgende Anamnese: Sie war früher stets gesund, abgesehen von einem „Kehlkopfgeschwür", das von 1899 bis 1904 bei ihr bestanden hat und mit Jodkali, Pinselungen und Inhalationen behandelt worden war.

1907 „Schlaganfall"; vom 1.—15. VII. bewußtlos. Im Anschluß daran inkomplette Lähmung der linken Seite. Konnte mit dem linken Auge nicht sehen, linkseitige Ptosis, leichte Sensibilitätsstörung auf der ganzen linken Seite, linkes Bein stärker paretisch als linker Arm. 6 Wochen lang spontaner Urinabgang, Stuhlfunktion nicht gestört. Sprache frei. Sogleich nach dem Erwachen unstillbarer Durst. Damals sollen in 24 Stunden 15 bis 20 *l* Urin gelassen worden sein. Der Zustand besteht bis heute ziemlich unverändert, wenn auch in geringerem Maße (durchschnittlich ca. 12 *l* Urin in 24 Stunden). Vor dem damaligen Anfall und kurze Zeit danach bestanden heftige Kopfschmerzen; früher sollen auch starke Schwindelanfälle bestanden haben, jetzt nicht mehr. Vor dem Anfall auch häufiges Erbrechen, besonders morgen beim Erwachen. Das Körpergewicht betrug früher 182 Pfund, jetzt nur noch 136. Nie Krämpfe, nie Herzbeschwerden. Patientin erholte sich bald von ihrer Bewußtlosigkeit und bot dann folgenden Status:

Gut genährte, vasomotorisch sehr erregbare Person, kleine Drüsen, kleine Hautnarben. Das Zäpfchen erscheint etwas nach rechts verzogen, der Kehldeckel ist gewulstet, teilweise verdickt, zeigt narbige Veränderungen. Stimmbänder von normaler Beschaffenheit und normaler Beweglichkeit. Brustorgane völlig normal, insbesondere am Herzen keine krankhaften Veränderungen nachweisbar, normale Herzgröße und -form (orthodiagraphisch kontrolliert). Normale, regelmäßige Aktion, reine Töne. Blutdruck (*Riva-Rocci*) $= \frac{100}{60} \frac{\text{syst.}}{\text{diast.}}$ (Auscult. gem.), *Wassermann*sche S.-R. = +++. Abdominalorgane = o. B. Genitalorgane ohne Besonderheiten.

Nervensystem: Motilität der Extremitäten ungestört, Gang und Bewegungen frei. Leichte linkseitige Facialisparese.

Sensibilität: völlig intakt.

Reflexe: Bauchdeckenreflexe: beiderseits gleich.
Patellarsehnenreflexe: links lebhafter als rechts.
Babinski: nicht vorhanden.
Fußsohlenreflex: rechts erhalten, links fraglich.
Rachenreflex: deutlich.
Conjunctivalreflexe: links fehlend, rechts auslösbar.
Cornealreflex: links fehlend, rechts auslösbar.
Pupillen: beiderseits absolut lichtstarr.
Romberg: angedeutet.

Augenspiegelbefund: links totale Sehnervenatrophie, rechts temporale Abblassung der Papille. Mit dem linken Auge werden nur noch Helligkeitsunterschiede erkannt.

Urin: specifisches Gewicht 1003; hell strohgelb, klar. Im Zentrifugat keine Cylinder, kein Eiweiß, kein Zucker.

Vom 19. VII. ab Durchfälle, dabei sinken die Urinmengen bis auf 1400 cm^3, das specifische Gewicht steigt aber nicht über 1007. Nach dem Sistieren der Durchfälle steigt die Urinmenge schnell wieder auf 7150 *g* bei 1003 specifischem Gewicht bei freigewählter Kost.

Die quantitativen Beobachtungen der Nierenleistung bei täglich analysierter Nahrung, von meinem Assistenten Dr. *Bürger* durchgeführt, ergaben bei der Patientin folgendes:

	Nahrung						Urin						
	Milch	Brot	Butter	Fachinger	Ges.-Na Cl	Ges.-N	Menge	Spec. Gew.	△	Ges.-N	Na Cl	P_2O_5	NH_3
Menge	1000			1540									
Na Cl	1·77	—	—	2·13	3·80	5·2	4950	1003	−0·28	9·84	5·38	1·82	1·17
N	5·22			—									
Menge	2000	200	100	3000									
Na Cl	3·4	1·2	—	4·26	8 86	11·90	4750	1005	−0·32	7·98	5·70	2·47	1·04
N	9·82	1·92	0·16	—									
Menge	2000	200	100	3000									
Na Cl	3·2	1·2	—	4·26	8·66	11 40	3400	1005	−0·34	8·56	5 82	1·98	1·13
N	9 22	1·92	0·16	—									
Menge	2000	200	100	6000									
Na Cl	3·66	1·2	—	8 52	+10= 23·38	11·20	**6200**	**1004**	**−0·29**	**15·27**	**16 61**	2·31	0·94
N	9·22	1·92	0·16	—									
Menge	2000	200	100	6000									
Na Cl	3·34	1·2	—	8·52	13·06	11·26	**6800**	1006	−0·37	11·88	**15·64**	4·3	1·32
N	9·18	1·92	0·16	—									
Menge	1700	20	20	3750									
Na Cl	3·03	0·12	—	5 32	8·47	7·394	4550	1005	−0·33	12·48	12·01	3·36	1·47
N	7·17	0·192	0·032	—									

Es handelt sich hier also um einen Fall von organischer, cerebraler Erkrankung auf luetischer Basis, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Entwicklung eines Diabetes insipidus steht. Derselbe beruht, wie aus der funktionellen Prüfung hervorgeht, auf einer primären Polyurie mit stark herabgesetzter Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Es ist nach unseren heutigen Kenntnissen sehr wahrscheinlich, daß auch in diesem Falle die syphilitische Schädigung die Hypophysis mitbetraf.

Durch die Beziehung der Hypophyse zum Diabetes insipidus kann letzterer natürlich wieder eine klinische Beziehung zur Akromegalie und zur Dystrophia adiposo-genitalis gewinnen.

Bei der Akromegalie und der Dystrophia adiposo-genitalis — sagt *Frank* — von denen die erstere als Überfunktion des epithelialen Vorderlappens anzusehen ist, die letztere wahrscheinlich auf einer Minderfunktion des gleichen Abschnittes beruht, wird Diabetes insipidus mit Vorliebe auftreten, solange die vom Hypophysenvorderlappen oder von der Umgebung ausgehende Geschwulst auf die Pars intermedia drückt; die Polyurie wird aufhören oder fehlen, wenn die Tumorzellen das funktionierende Gewebe der Pars intermedia substituieren.

Damit wäre also der Diabetes insipidus in die Gruppe der Krankheiten auf der Basis gestörter, innerer Sekretion einzureihen. Ob das generell für alle Fälle gilt, steht dahin. Jedenfalls muß aber in allen zukünftigen Fällen

von Diabetes insipidus auf Hypophysensymptome besonders gefahndet werden. Erscheint es doch nicht ausgeschlossen, daß auf diesem Wege auch gelegentlich einmal ein Fall von Diabetes insipidus der operativen Heilung zugänglich gemacht werden kann.

Ob das System der Drüsen mit innerer Sekretion, das ja, wie wir täglich mehr und mehr einsehen lernen, in naher Beziehung seiner einzelnen Komponenten untereinander steht, auch von einer anderen Stelle aus zu dem Symptomenkomplex des Diabetes insipidus führen kann, ist heute noch nicht zu entscheiden. Vielleicht findet so der Fall von echtem Diabetes insipidus seine Deutung, den *Stuber*[18] beschrieben hat, und in welchem er durch die Methode der Durchblutung lebender Froschgefäße eine Hyperadrenalinämie nachgewiesen hat, die der Höhe der Polyurie proportional schien und die er als Überfunktion des chromaffinen Systems auffaßt.

Auch der von *Steiger*[19] mitgeteilte Fall von echtem, idiopathischem Diabetes insipidus mit herabgesetzter Konzentrationsfähigkeit der Nieren, bei dem ein pathologischer Reizzustand des vegetativen und namentlich des autonomen Nervensystems wahrscheinlich gemacht werden konnte, gehört wohl hierher. Denn daß das sympathische Nervensystem in funktioneller Beziehung zu den sog. Drüsen mit innerer Sekretion in Beziehung steht, ist zweifellos.

Es ist also daran festzuhalten, daß der Symptomenkomplex, den wir klinisch als Diabetes insipidus bezeichnen, eine primäre Polydipsie darstellen kann oder — und dann sprechen wir von echtem Diabetes insipidus — eine primäre Polyurie. Letztere beruht auf einer Schädigung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Hierbei kommt es aber auf eine Schädigung der Gesamtkonzentration aller harnfähigen Stoffe, nicht auf die Konzentration eines einzelnen zugeführten Körpers an, worauf *E. Meyer* kürzlich gegenüber *Forschbach* und *Weber*[20], meines Erachtens mit Recht, nochmals nachdrücklich hinweist.

Diese primäre Polyurie ist die Ursache des echten, anscheinend idiopathischen Diabetes insipidus, kann aber auch diejenige des cerebralen Insipidus sein. Ob alle cerebralen Fälle primäre Polyurien sind, bedarf erst noch weiterer Aufklärung. Es scheint, als ob die Erkrankung der Substantia intermedia der Hypophyse für eine beträchtliche Zahl von cerebralen Fällen, vielleicht auch von anscheinend idiopathischen Fällen, die primäre Ursache darstellt. Ob sie ganz generell die primäre Ursache der primären Polyurie darstellt, bedarf noch weiteren Studiums, scheint uns aber nicht ganz ausgeschlossen.

Die Fälle, in denen die Polydipsie das primäre, genetische Moment des Insipidus darstellt, scheinen vorzugsweise die sog. nervösen Formen bei Psychopathen zu sein. Man sollte sie am liebsten ganz aus diesem Krankheitsgebiet ausschalten, wenngleich sie auch symptomatologisch mancherlei Ähnlichkeit damit haben.

Wie jene offenbar seltenen Fälle von familiärem, hereditärem Diabetes insipidus zu rubrizieren sind, die insbesondere *Weil* sen.[21] und jun.[22]

Generationen hindurch beobachtet haben, steht noch nicht fest. Es scheint mir, daß sie auch zu den echten Diabetes-insipidus-Fällen zu rechnen sind, aber der Beweis dafür steht noch aus. Die genannten Autoren haben das Schicksal einer derartigen Familie durch fünf Generationen hindurch verfolgen können. Von 220 Familienmitgliedern dieser Familie litten nicht weniger als 35 an Diabetes insipidus, u. zw. nahm die Intensität der Vererbung mit den Generationen zu. Die Erkrankungen der einzelnen Mitglieder begannen bereits im Säuglingsalter und dauerten bis ins hohe Lebensalter. Die längste, nachweisliche Krankheit betrug 92 Jahre, ferner 87 und 83 Jahre. Abgesehen von den Symptomen der Polydipsie und Polyurie bestand ungestörte Gesundheit. Bei einem fünfjährigen Knaben schien die Konzentrationsfähigkeit der Nieren bedeutend herabgesetzt.

Was das Vorkommen des Diabetes insipidus betrifft, so ist derselbe sowohl bei Säuglingen (*Weil, Lichtwitz*[23] u. a.) wie bei hochbetagten Greisen beobachtet und kann das ganze Leben hindurch bestehen. Am häufigsten wird er bei Männern zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr beobachtet. Speziell das akute Auftreten der Erkrankung im Kindesalter scheint den Verlauf ungünstig gestalten zu können (*Vierordt*[24]). Ich selbst habe gleichfalls einen Fall von echtem Diabetes insipidus bei einem 10jährigen Mädchen, dessen funktionelles Prüfungsresultat in meinem Lehrbuch[25] (S. 257) mitgeteilt ist, in unaufhaltsamem Descensus tödlich verlaufen sehen, unter dem Bilde schwerer Kachexie. Da, wo die Erkrankung bei geschlechtsreifen Individuen auftritt, pflegt in der Regel eine beträchtliche Herabsetzung der Potenz, bzw. frühzeitiges Klimakterium einzutreten. Eine gewisse Beziehung der Erkrankung zur Schwangerschaft, derart, daß sie mit ihr auftrat und wieder verschwand, oder aber in ihrem Verlauf erheblich dadurch beeinträchtigt wurde, ist mehrfach beobachtet worden.

Andere auslösende oder das Auftreten der Erkrankung begünstigende Momente sind Infektionskrankheiten, wie Diphtherie, Scharlach, Masern, Influenza, Malaria, Meningitis epidemica, infektiöse Darmerkrankungen, Parotitis, Gelenkrheumatismus (s. bei *D. Gerhardt*[9]).

Zum Teil dürften diese Fälle unter die Rubrik der obenerwähnten Rekonvaleszentenpolyurie fallen, es scheint aber, daß eine solche auch einmal in einen Diabetes insipidus übergehen kann.

Daß die Lues das ursächliche Moment für das Auftreten des Diabetes insipidus werden kann, ist bereits erwähnt. Es scheint sich da ausschließlich um solche Fälle zu handeln, in denen eine basale Meningitis syphilitica oder cerebrale gummöse Neubildungen die Hypophyse in Mitleidenschaft gezogen haben. Solche Fälle geben auch bezüglich der Heilung eine besonders günstige Prognose, wenn sie richtig erkannt und energisch specifisch behandelt werden.

Die kardinalen **Symptome** des Diabetes insipidus sind die P o l y u r i e und die P o l y d i p s i e. Beim echten Diabetes insipidus verhält sich die Polyurie zur Polydipsie wie Ursache und Wirkung. Die durchschnittlichen Harnmengen, die im Laufe des Tages zur Ausscheidung kommen, sind 5, 7,

10 *l*, selten mehr. *Trousseau* hat freilich einen Fall beschrieben, in welchem 43 *l* Urin pro Tag gelassen wurden. Der Harn der Diabetes-insipidus-Kranken sieht ungemein dünn und farblos aus, fast wie Wasser und sein specifisches Gewicht ist erheblich vermindert bis auf 1002 und noch tiefer. In der Literatur findet man zuweilen Angaben über spec. Gew. des Harns von 1000! Das würde besagen, daß überhaupt keine Molen mit dem Harn zur Ausscheidung kommen, was natürlich unmöglich ist. Solche Angaben beruhen auf falschen Messungen mit dem gewöhnlichen Aräometer, das für solche geringe Konzentrationen nicht tauglich ist. Die Messung des spec. Gew. solcher Harne geschieht am besten mit dem Pyknometer.

Der Gefrierpunkt des Harnes ist entsprechend seinem verminderten specifischen Gewicht erhöht und bewegt sich etwa zwischen — 0·20 bis 0·40, macht also den Harn zu einer — im Verhältnis zum Blut ($\delta = 0{\cdot}56^0$) — hypotonischen Lösung, die rote Blutkörperchen auflöst. Die Reaktion pflegt in der Regel schwach sauer zu sein. Im großen und ganzen müßten natürlich, abgesehen von tageweisen Schwankungen, die Urinmengen einigermaßen den Flüssigkeitsmengen entsprechen. Mancherlei Angaben, besonders der älteren Literatur, nach denen die Urinmengen dauernd die Wasseraufnahme — der Wassergehalt der festen Speisen sowie das Oxydationswasser müssen dabei natürlich berücksichtigt werden — übertrafen, beruhen auf fehlerhaften Beobachtungen, speziell auf Betrügereien durch Kranke, zumal wenn es sich um hysterische Polydipsien und dadurch hervorgerufenen D. insipidus handelt. Wissenschaftliche Beobachtungen von Diabetes-insipidus-Kranken, die maßgebend sein sollen, können gar nicht genau genug geführt werden, und das Mißtrauen vor Täuschungen durch den Kranken muß beim Überwachungspersonal immer wieder geweckt werden. Derartige Beobachtungen gehören jedenfalls ins Einzelzimmer und nicht auf den allgemeinen Saal in Krankenabteilungen.

Die Häufigkeit der einzelnen Urinportionen bei Diabetes-insipidus-Kranken ist sehr unterschiedlich und hängt natürlich auch von der Kapazität der Blase mit ab, die eine abnorm große werden kann, so daß sich allmählich Ektasie ausbildet. Häufig beobachtet man beim D. insipidus — ganz ähnlich wie bei der polyurischen Schrumpfniere — N y k t u r i e, d. h. ein häufigeres Urinlassen in der Nacht als am Tage. Man hat öfters von Bradyurie der Insipidus-Kranken gesprochen zur Erklärung dieser Tatsache. Das will sagen, daß die durch die Flüssigkeitsaufnahme im Laufe des Tages verursachte Urinvermehrung verspätet, d. h. in der Nacht erst einsetze. Das gilt aber keineswegs für alle Fälle von D. insipidus und kann nicht als pathognomonisch angesehen werden (s. darüber b. *Ellern*[26]). Vielleicht trägt der Einfluß der Körperhaltung in manchen Fällen mit bei, in dem Sinne, daß die aufrechte Haltung Verminderung der Urinsekretion herbeiführt, die Bettruhe am Tage dieselbe erhöht (*E. Meyer*). Vorübergehend kann es vorkommen, daß die ausgeschiedenen Urinmengen die aufgenommenen Flüssigkeitsmengen übersteigen, wobei der Wassergehalt der festen Nahrungsmittel sowie das Oxydationswasser natürlich

nicht vernachlässigt werden dürfen. Länger dauernde Überschreitungen der Wassereinfuhr durch die Wasserausfuhr, die nicht auch mit entsprechender Körpergewichtsverminderung einhergehen, sind natürlich Unmöglichkeiten, die freilich immer wieder in der Literatur auftauchen. Die Unzuverlässigkeit der Diabetes-insipidus-Kranken hat eben — darin stimme ich *Ellern* durchaus bei — nicht immer die richtige Beachtung gefunden.

Der Diabetes-insipidus-Kranke neigt in der Regel weniger zu Schweißen als der Normale. Das besagt aber nicht, daß die Hautperspiration bei diesen Kranken insuffizient sei. Der Diabetes-insipidus-Kranke kann schwitzen, hat aber in der Regel diesen Modus der Wasserabgabe nicht nötig, da er ja schon eine beträchtliche Calorienverschwendung durch die massenhafte Aufnahme kalter Flüssigkeit und die reichliche Wärmeabgabe durch den Urin treibt.

Die Polyurie kann beim echten Diabetes insipidus durch eine mäßige Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr, sagen wir auf 3—5 *l* pro Tag, in der Regel ohne subjektive Beschwerden etwas vermindert werden. Stärkere Flüssigkeitsentziehung indessen wird dem Kranken unerträglich, da sich infolge der mangelhaften Schlackenausfuhr durch die Nieren Retentionserscheinungen einstellen, die dringend die Wasserzufuhr verlangen. Wird dieselbe dennoch nicht gewährt, so muß der Kranke die größten Qualen erdulden, wie sie ja in dem berühmt gewordenen Fall von *Strubell*[27] geschildert sind. Quälender Durst kann mit abnormem Trockenheitsgefühl, Unruhe, Pulsbeschleunigung, Hitzegefühl, Kopfschmerzen, Erbrechen einhergehen und Symptome hervorrufen, die zwar urämieähnlich werden können, aber im Wesen mit Urämie nichts zu tun haben, schon deshalb nicht, weil sie bei Flüssigkeitszufuhr sofort wieder verschwinden. Die Wasserentziehung bei der primären Polydipsie hingegen wird in der Regel gut vertragen und kann sogar hier zum Verschwinden des D. insipidus führen. Das ist aber keineswegs die Regel.

Die Differentialdiagnose zwischen primärer Polydipsie und primärer Polyurie kann jedenfalls nicht davon abhängig gemacht werden, wie der Kranke die Wasserentziehung verträgt!

Die Konzentration des Blutes ist beim Diabetes-insipidus-Kranken, der in seiner Wasserzufuhr nicht beschränkt ist, nicht wesentlich von derjenigen des Gesunden verschieden. Anders bei ungenügender Flüssigkeitszufuhr. Da kann sich das specifische Gewicht des Blutes bis um 17% und der Trockenrückstand bis um 11·2% erhöhen (*Strubell*). Dagegen ist eine Blutverwässerung beim Diabetes insipidus auch nach reichlichster Flüssigkeitszufuhr nicht wahrnehmbar. Im Gegenteil hat man trotz großer Flüssigkeitszufuhr nicht nur keine Blutverdünnung, sondern sogar eine Verarmung des Blutes an Wasser konstatieren können (*H. Strauß*[28], *D. Gerhardt, Erich Meyer* u. a.).

Eine Erhöhung des Blutdrucks, sekundäre Veränderungen des Herzgefäßsystems pflegen durch den Diabetes insipidus nicht ausgelöst zu werden, auch wenn die Erkrankung jahrelang besteht, eine Erfahrungstatsache, die deshalb von Wichtigkeit ist, weil sie zeigt, daß selbst abundante Flüssigkeits-

zufuhr auch auf die Dauer an sich nicht im stande ist, Herz und Blutdruck schädlich zu beeinflussen. Darauf ist mehrfach hingewiesen worden (*D. Gerhardt, H. Strauß, E. Meyer* u. a.).

Die Gesamtausscheidung harnfähiger Substanzen beim Diabetes insipidus zeigt keine erkennbare Abweichung vom normalen Stoffwechsel. Der Konzentrationsgrad der einzelnen Salze in derartigen polyurischen Harnen pflegt indessen bei beträchtlichen Graden der Erkrankung unter denjenigen des Blutes herabzugehen. Dagegen ist die Konzentration des Harnstoffes stets höher als im Blute. Daraus geht hervor, daß der Harn des Insipidus-Kranken nicht etwa nur ein einfaches, sozusagen passives Glomerulusfiltrat darstellt, dem die normale Eindickung durch Rückresorption in den Harnkanälchen fehlt (*E. Meyer*).

Infolge der starken Auswaschung der Gewebe bei abundanter Flüssigkeitszufuhr kann es gelegentlich beim Diabetes insipidus zur Ausscheidung von Inosit kommen. In der Regel fehlt diese Substanz indessen und ihr Vorkommen ist vollkommen bedeutungslos.

Der Harn des Diabetes-insipidus-Kranken pflegt in der Regel zuckerfrei zu sein. Daß gelegentlich auch Zuckerausscheidung zur Beobachtung kommen kann, zeigt die Beobachtung *Senators*[29]. Hier trat bei einem 40jährigen Kranken nach lang dauerndem Diabetes insipidus etwas Zucker im Harn auf. *Naunyn*[30] lehnt indessen einen inneren Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen völlig ab, und es muß eingeräumt werden, daß höchstens dann ein gewisser Zusammenhang denkbar ist, wenn eine organische Hirnerkrankung gleichzeitig glykosurisch und polyurisch wirkt. Es ist über die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen beiden Erkrankungen ziemlich viel geschrieben worden (cf. *Heiberg*[31]), indessen scheint mir der Beweis nirgends erbracht, daß es sich bei der mit Zuckerausscheidung einhergehenden Polyurie wirklich um echten Insipidus gehandelt habe.

Auch das von mehreren Autoren beobachtete Zusammentreffen des Diabetes insipidus mit Fettsucht hat nur die Bedeutung einer Zufälligkeit. Dasselbe gilt wohl von den verschiedenen nervösen und neurasthenischen Störungen, die sich gelegentlich bei solchen Kranken vorfinden.

Eine pathogenetische Bedeutung kommt indessen solchen centralen Symptomen zu, die auf eine Beteiligung der Hypophyse hinweisen, wie wir das bereits oben ausgeführt haben. Das sind also Fälle, in denen basale Hirnsymptome, vor allen Dingen aber Zeichen von Hemianopsie erkennbar werden. Hier könnte dann auch unter Umständen eine gut gelungene Röntgenaufnahme der Schädelbasis — ähnlich wie wir sie in den Fällen von Akromegalie verlangen müssen — weitere Aufklärung bringen.

Die **Diagnose** ergibt sich unschwer aus unserer obigen Darstellung. Die Kardinalsymptome des Diabetes insipidus, Polyurie und Polydipsie sind so auffallende, daß einer aufmerksamen Beobachtung kaum ein fraglicher Fall entgehen wird. Die Aufklärung, ob ein Fall von chronischer auffälliger Polyurie dem echten Diabetes insipidus zugehört, wird die funktionelle Prüfung

der Konzentrationsfähigkeit der Nieren in dem oben ausgeführten Sinne ergeben. Wo dieselbe völlig normal ist, wird man einen fraglichen Fall zunächst als Polydipsie zu deuten haben. Der nephritische Polyuriker unterscheidet sich von dem echten Diabetes-insipidus-Kranken ebenso wie von dem Polydiptiker funktionell dadurch, daß er die Kochsalzzulage zur Standardkost zwar auch nur mit der Ausscheidung eines wenig mehr konzentrierten Harnes beantworten wird, indessen seine Urinmenge gar nicht oder nur wenig vermehrt, eventuell sogar vermindert und das Salz zunächst teilweise retiniert, um es dann je nach Grad und Art der Nierenerkrankung allmählich und verschleppt auszuscheiden. Es werden sich dann in der Regel auch noch weitere direkte oder durch funktionelle Prüfung zu ermittelnde Krankheitssymptome seitens der Nieren finden lassen.

Albuminurie gehört nicht zum Bilde des echten Diabetes insipidus, und anatomisch ist die Niere dabei völlig intakt.

Die **Prognose** des Diabetes insipidus pflegt quoad vitam im allgemeinen günstig zu sein. Die rein funktionelle Störung der Nieren in Gestalt der verminderten Konzentrationsfähigkeit, welche das Hauptsymptom, die Polyurie, herbeiführt, bedroht das Leben in keiner Weise. Ich erinnere nur an die Beobachtungen von *Weil* jun., der 83jährige, 87jährige, ja in einem Fall sogar 92jährige Dauer der Erkrankung nachzuweisen vermocht hat. Da, wo es sich um echte Polyurie im Verfolg einer organischen Hirnerkrankung, insonderheit einer Hypophysisschädigung handelt, entscheidet natürlich deren Natur und Verlauf über die Prognose.

Indessen kann, wie mich z. B. oben erwähnte eigene Beobachtung an einem 10jährigen Mädchen gelehrt hat, auch ein echter, nichtcerebraler Diabetes tödlich verlaufen, unter den Zeichen der völligen Erschöpfung. Das dürfte aber immerhin zu den Seltenheiten gehören.

Die **Therapie** des Diabetes insipidus ist leider keine sehr erfolgreiche. Noch am ehesten leistet sie etwas, wo es sich um jene Fälle von primärer Polydipsie handelt, die in der Regel auf psychogener Grundlage entstanden sind. Hier ist oft genug neben allgemein-psychischer Behandlung die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr, die Förderung der Nachtruhe durch Einschränkung von Flüssigkeitszufuhr, vornehmlich in der zweiten Hälfte des Tages und gegen die Nacht zu, unter Zuhilfenahme von Hypnoticis erfolgreich. *Posner*[32] hat die Benutzung von Kautabletten (Sahin-Kautabletten) zur Unterstützung der Therapie in solchen Fällen empfohlen, und *E. Meyer* glaubt ebenfalls darin eine zweckmäßige Unterstützung der Behandlung zu sehen.

Da, wo die Erkrankung im Gefolge von luetischen Hirnaffektionen entstanden ist, also in Fällen von gummösen oder meningitischen Affektionen an der Hirnbasis, die mit Polyurie einhergehen, wird man durch energische specifische Behandlung Erfolg erhoffen können.

Die Möglichkeit, auf operativem Wege bei nachweislichen Hypophysiserkrankungen gegen den Diabetes insipidus vorzugehen, wird sich nur in den Fällen diskutieren lassen, wo die Schwere der Hirnaffektion als solche das

Risiko eines derartigen, höchst lebensgefährlichen Eingriffes erlaubt; die Polyurie an sich wird einen solchen — selbst wenn sie hypophysogenen Ursprungs ist — nicht rechtfertigen. Praktisch diskutiert ist bisher ein derartiger Eingriff, so viel ich aus der Literatur ersehe, noch nicht.

In den übrigen Fällen von echtem Diabetes insipidus wird der Schwerpunkt auf die diätetische Behandlung gelegt werden müssen. Einfach die Flüssigkeitszufuhr in solchen Fällen zu beschränken, ist nicht erlaubt. Stellt doch die vermehrte Flüssigkeitsaufnahme die einzige Möglichkeit dar, die harnfähigen Substanzen aus dem Körper zu eliminieren. Flüssigkeitsbeschränkung hat eine Aufstapelung der Harnschlacken im Körper und Wasserverarmung der Gewebe mit all ihren konsekutiven Schädigungen zur Folge. Rationell ist es indessen, diätetisch dafür zu sorgen, daß die Harnschlacken einen möglichst geringen Wert erreichen, vor allem durch salzarme Diätvorschrift. Auf die Stickstoffbeschränkung kommt es dabei offenbar weniger an, da die Ausscheidung desselben in der Regel gar nicht oder kaum gestört ist. Immerhin wird man die Diät so einrichten, daß ein Eiweißüberschuß vermieden wird. Fette und Kohlenhydrate dürfen in reichlichem Maße als Calorienträger herangezogen werden. Der Verwendung von Gewürzen in mäßiger Menge, von Süßigkeiten, von Fruchtsäften, von Essig u. dgl. steht nichts im Wege. Wenn die Diät so eingerichtet wird, kann eventuell schon dadurch das Flüssigkeitsbedürfnis von selbst zurückgehen, wenn das freilich leider auch nicht immer der Fall ist. Sowohl ich selbst als auch andere Beobachter (*Bräuning*[33], *Forschbach* und *Weber*, *H. Strauß* u. a.) haben ein Versagen dieser diätetischen Maßnahmen in einzelnen Fällen in praxi erleben müssen.

Es sei hier bemerkt, daß *Stuber* sogar durch Salzzulagen bei einem Fall von Diabetes insipidus deutliche Temperatursteigerungen hat auslösen können.

In dem Maße, als es dann gelingt, die Gesamtkonzentration des Harnes durch Beschränkung der Salzzufuhr zu verringern, kann man dann ganz unvermerkt und ohne Qual für den Kranken die Flüssigkeitszufuhr reduzieren. Ein gewisses erzieherisches Moment darf bei der Bekämpfung der Polyurie durch maßvolle Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr nicht unterschätzt werden, darin stimme ich mit *H. Strauß* durchaus überein.

Der Versuch, durch geeignete Diuretica, die die molekulare Diurese anzuregen vermögen, die Konzentrationsfähigkeit der Nieren zu heben, ist gerechtfertigt, wenn auch nicht immer erfolgreich. Als derartige Mittel kommen in Betracht Diuretin, Theocin, Euphyllin u. dgl. in den üblichen Dosen. Opium, Atropin, Belladonna, Pilocarpin, Ergotin sind alle empfohlen worden aus mehr oder weniger theoretischen Erwägungen heraus, werden aber in der Regel ohne sonderlichen Erfolg verwandt.

Speziell die Strychnintherapie, die von *Feilchenfeld*[34] zuerst empfohlen wurde, darf deshalb zum Versuch empfohlen werden, da einige günstige Erfolge damit berichtet worden sind. Sie besteht in der subcutanen Injektion einer Strychninum-nitricum-Lösung, beginnend in Dosen von 0·005 *g* pro die,

steigend bis zur Höhe von 0·01 *g* pro Injektion, dann in dieser Höhe 10 Tage lang durchgeführt. *Leick*[35], *Stein*[36] u. a. haben gleichfalls günstige Resultate mit dieser Medikation erzielt. Wenn auch meist ein erheblicher Einfluß auf die Konzentration des Harns nicht erreicht wurde, so ging doch mehrfach die Polyurie und damit die Polydipsie merklich zurück.

Ich selbst habe von der Strychnintherapie keinen Erfolg gesehen.

Literatur:

Physiologie und Pathologie der Wasserausscheidung, Diabetes insipidus.

[1] *Magnus-Levy,* Phys. d. Stoffw. in v. Noordens Hdb. d. Path. d. Stoffw. **1906**, I, S. 424. — [2] *Atwater* u. *Benedict,* Experiments of metabolism of matter and energy. U. S. dep. of agricult. Bull. **1903**, CXXXVI. — [3] *R. Klemensiewicz,* Die Pathologie d. Lymphströmung. Handb. d. allg. Path. v. Krehl u. Marchand. Leipzig **1912**, II. — [4] *E. Freund,* Handb. d. allg. Path. v. Krehl u. Marchand. **1908**, I, S. 17. — [5] *F. Marchand,* Die thermischen Krankheitsursachen, in Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Path. **1908**, I. — [6] *Erich Meyer,* Über Diab. ins. u. andere Polyurien. A. f. kl. Med. **1905**, LXXXIII, S. 1; Fortschr. d. Deutsch. Klinik. **1912**, II, S. 271; Ein Fall von Hypophysiserkrankung mit Diab. ins. Med. Kl. **1912**, Nr. 45, S. 1848; Bemerkungen z. d. Arb. v. Forschbach u. Weber. Zt. f. kl. Med. **1912**, LXXIV, S. 352. — [7] *Tallqvist,* Unters. über einen Fall von Diab. insip. Zt. f. kl. Med. **1903**, XLIX, S. 181. — [8] *M. Reichardt,* Der Diab. ins. — Symptom einer Geisteskrankheit? Arb. a. d. psych. Kl. zu Würzburg. **1908**, H. 2, S. 51; **1912**, H. 7, S. 463. — [9] *Dietr. Gerhardt,* Die Diab. insip. Nothnagels spez. Path. u. Ther. Wien **1899**. — [10] *Kahler,* Die dauernde Polyurie als cerebrales Herdsymptom. Prag. Zt. f. Heilk. **1886**, VII, S. 105. — [11] *Finkelnburg,* Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diab. ins. A. f. kl. Med. **1907**, XCI, S. 345. — [12] *F. Seiler,* Über das Wesen d. Diab. insip. Zt. f. kl. Med. **1907**, LXI, S. 1. — [13] *E. Frank,* Hypophysis u. Diab. ins. Berl. kl. Woch. **1912**, Nr. 9, S. 393. — [14] *H. Oppenheim,* Die syphilit. Erkrankungen d. Gehirns. A. Hölder, Wien **1903**. — [15] *M. Nonne,* Syphilis u. Nervensystem. S. Karger, Berlin **1909**, S. 250. — [16] *M. Simmonds,* Hypophysis u. Diab. ins. M. med. Woch. **1913**, S. 127. — [17] *Engel,* Zt. f. kl. Med. LXVII, S. 113. — [18] *Stuber,* Über Diab. ins. Zugleich ein Beitr. z. Entsteh. d. Kochsalzfiebers. A. f. kl. Med. **1911**, CIV, S. 394. — [19] *O. Steiger,* Über einen Fall von Diab. ins. u. seine Beziehungen zur inneren Sekretion resp. z. erweiterten Vagussystem. D. med. Woch. **1912**, Nr. 40, S. 1869. — [20] *Forschbach* u. *Weber,* Beobachtungen über Harn- und Salzausscheidung i. Diab. ins. Zt. f. kl. Med. **1912**, LXXIII, S. 221. — [21] *Weil* sen., Über die hereditäre Form d. Diab. insip. Virchows A. 1884, XCV, S. 70. — [22] *Weil* jun., Über die hereditäre Form d. Diab. ins. A. f. kl. Med. **1908**, XCIII, S. 180. — [23] *Lichtwitz,* Über einen Fall von angeborenem Diab. ins. etc. M. med. Woch. **1902**, Nr. 45. — [24] *H. Vierordt,* Ein exquisiter Fall von Diab. ins. im Kindesalter. Jahrb. f. Kind. **1888**, XXVIII, S. 95. — [25] *F. Umber,* Lehrb. d. Ernährung u. Stoffwechselkrankh. Urban u. Schwarzenberg **1909**. — [26] *Ellern,* Ein Beitrag z. ätiol. Stud. d. Diab. insip. A. f. kl. Med. **1912**, CIX, S. 85. — [27] *Strubell,* Über Diab. insip. A. f. kl. Med. **1899**, LXII, S. 89. — [28] *H. Strauß,* Zur Kenntnis d. Wasserstoffwechsels bei Diab. ins. Zt. f. exp. Path. **1905**, I, S. 408; Über Diätbeh. des Diab. ins. u. ähnl. Polyurien. D. med. Woch. **1912**, Nr. 42, S. 1961. — [29] *H. Senator,* Über die Beziehungen zwischen Diab. mel. u. insip. D. med. Woch. **1897**, Nr. 24, S. 385. — [30] *B. Naunyn,* D. Diab. melitus. 2. Aufl. Wien **1906**. — [31] *Heiberg,* Ein Fall von gleichzeitigem Diab. ins. u. Diab. melitus. Zt. f. kl. Med. **1911**, LXXIII, S. 319. — [32] *Posner,* Verh. d. Naturforschervers. z. Meran. — [33] *Bräuning,* Würzburger Abhandlungen. **1909**, X, H. 2. — [34] *L. Feilchenfeld,* Über die heilende Wirkung d. Strychnins bei Polyurie u. b. Diab. ins. D. med. Woch. **1903**, Nr. 31, S. 555. — [35] *Leick,* Diab. ins., behandelt mit Strychnininjektionen. D. med. Woch. **1904**, Nr. 33. — [36] *B. Stein,* Beitrag z. Behandl. d. Diab. ins. M. med. Woch. **1904**, Nr. 36, S. 1606; *Weber* u. *Groß,* Die Polyurien. Erg. d. inn. Med. III (dasselbst Lit. bis 1909).

Die Kachexie.

Kachexie ist ein klinischer Begriff. „Siechtum“ möchte *E. Grawitz*[1] ihn bezeichnen, im Gegensatz zur „Abzehrung“, dem Marasmus. Das Wort Kachexie selbst sagt auch nicht viel anderes (κακός schlecht, ἕξις Verhalten): ein sich schlecht Verhalten; der klinische Begriff ist indessen ein viel begrenzterer. Wir sprechen von Kachexie bei dem Kräfteverfall, wie wir ihn beim Carcinom, bei manchen Myomen, bei Erkrankungen der Schilddrüse, unter Umständen auch der Nebennieren, kennen, ferner bei chronischen Intoxikationszuständen des Körpers auf dem Boden chronischer bakterieller oder parasitärer Infektionen, oder durch Schädigungen chemischer Art, wie Phosphor, Arsen, Blei, Quecksilber, Morphium. Es handelt sich dann in der Regel um Zustände auffallenden, körperlichen Verfalls, die auch subjektiv als Erschöpfung schwer empfunden werden. Im Vordergrund steht ein anämisches, fahles Aussehen mit einem leichten Stich ins Gelbliche, dabei ein Schwinden des subcutanen Fettes, Verfall der Muskulatur, Schädigungen der Blutzusammensetzung, vermehrte Vulnerabilität der kleinen und kleinsten Gefäße, die zu hämorrhagischer Diathese führen können. In dem Maße, als der körperliche Verfall vorwärts schreitet, erlahmen die Funktionen lebenswichtiger Organe: die motorischen und sekretorischen Funktionen des Magendarmkanals beginnen zu versagen, die Schwäche des Herzmuskels und die vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwände erzeugen Kreislaufstörungen, als deren Folge Flüssigkeitsansammlungen, „kachektische Ödeme“, an den distalen Körperregionen und nach dem Gesetze der Schwere sich ansammeln, die molekulare und Wasserausscheidung der Nieren versagt mehr und mehr, damit steigen die Wasseransammlungen in den Geweben und im Blut, bis der allgemeine Verfall die Fortdauer des Lebens unmöglich macht.

Die klinische Beobachtung unterscheidet zwischen einem Siechtum, wie es durch manche chronische, unheilbare oder auch schwere, akute Leiden ausgelöst werden kann, z. B. Tabes, Herzmuskelerkrankung, Infektionskrankheiten, und zwischen dem eigenartigen Kräfteverfall, den wir als Kachexie bezeichnen. Dasjenige Moment, welches die Kachexie vor anderen Zuständen chronischen Siechtums auszeichnet, ist die Anwesenheit einer toxischen Schädigung im Körper, welche insbesondere den Protoplasmabestand desselben bedroht, also eine intermediäre Stoffwechselschädigung.

Am charakteristischesten ist diese Störung ausgeprägt bei manchen Carcinomen, und die „Carcinomkachexie“ kann als ihr klassisches Prototyp gelten. Keineswegs alle Carcinome führen zur Kachexie, jeder weiß, daß Fälle von Mammacarcinom, von Rectumcarcinom, von Carcinom des Genitalapparates vorkommen, welche an sich keine Spur von Kachexie aufweisen und auch jahrelang ohne eine solche bestehen können. Die auffälligste Kachexie entwickelt sich im Verlauf gewisser Magen- und Darmcarcinome, die anatomisch als zum Zerfall neigende weiche medulläre Krebse zu bezeichnen sind.

Friedrich Müller[2] hat zuerst den Gedanken ausgesprochen, daß die Kachexie der Carcinomkranken durch einen toxischen Zerfall des Protoplasmaeiweißes zu erklären sei.

Die Produktion der Toxine, die die protoplasmaschädigende Wirkung im krebskranken Organismus entfalten, muß mit dem Carcinom selbst in einem direkten Zusammenhang stehen. Ihre Wirkung auf das Protoplasma macht sich durch den sog. toxischen Eiweißzerfall bemerklich, dem *Friedrich Müller* zuerst nachging.

Der normale Eiweißabbau hat seine Quellen sowohl in den exogenen, durch den Verdauungskanal zugeführten Eiweißkörpern, als auch in den endogenen Protoplasmasubstanzen, die im intermediären Stoffwechsel zum Zerfall kommen. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat es wahrscheinlich gemacht, daß sowohl das Nahrungseiweiß als auch das Organeiweiß durch den fermentativen proteolytischen Abbau bis zu den einfachsten Bausteinen des Eiweißmoleküls herab zerschlagen wird: Polypeptide, Aminosäuren. Diese in dem Verhältnis zu dem großen Eiweißmolekül relativ einfach gebauten Derivate werden nun im intermediären Stoffwechsel je nach dem Bedarf des Organismus wieder durch Synthese zu den eigenen Eiweißkörpern des Organismus aufgebaut, z. T. durch weitere Desamidierungs-, Oxydations- und Hydradationsprozesse in Stoffwechselendprodukte verwandelt und als solche ausgeschieden: vornehmlich Harnstoff, Ammoniak, Spuren von Aminosäuren, Kreatinin, Uroprotsäure, Kohlensäure und Wasser. Die Auf- und Abbauprozesse selbst sowie die Stadien, die sie durchlaufen, sind höchst kompliziert, und man darf sich nicht vorstellen, daß die Bausteine eines im Stoffwechsel abgebauten Eiweißmoleküls nun auch in toto im Urin auf einmal wieder ausgeschieden würden, so daß man die N-Zahl des Harns nur mit 6·25 zu multiplizieren braucht, um wieder die Gesamtheit der in Umsatz geratenen Eiweißkomplexe zu erfahren. Ich habe selbst wohl zuerst im Jahre 1901 die Vorstellung begründet, daß die Schicksale der Eiweißsplitter aus demselben Eiweißmolekül im intermediären Stoffwechsel ganz verschiedene Wege zu gehen vermögen: partiell dem weiteren Abbau verfallen, partiell wieder am synthetischen Aufbau neuer Moleküle teilnehmen können. Diese Auffassung von der Möglichkeit eines partiellen Eiweißabbaues hat sich im Laufe der Jahre mehr und mehr Geltung verschafft und ist heute wohl ganz allgemein akzeptiert. Trotzdem aber besteht kein Zweifel, daß Eiweißabbau und Eiweißaufbau im normalen, ausgewachsenen, gesunden, calorisch ausreichend ernährten Organismus sich mit einer erstaunlichen Gleichmäßigkeit die Wage halten. Diese Tatsache hat *Voit*[3] vor über 30 Jahren zuerst unzweifelhaft an der Hand großer, sorgsam durchgeführter Versuchsreihen nachgewiesen, und an der Lehre vom „Stickstoffgleichgewicht" ist auch heute nicht zu rütteln. Jeder, der auf diesem Gebiete eigene Erfahrung besitzt und sammelt, wird immer wieder von neuem überrascht sein, mit welcher Präzision der gesunde, ausgewachsene Organismus bestrebt ist, die N-Ausfuhr der N-Einnahme gleich-

zustellen, sofern dafür gesorgt ist, daß genügend Eiweiß neben einer den Gesamtumsatz deckenden Calorienzufuhr in der Nahrung dargereicht wird.

Dieses Stickstoffgleichgewicht kann aber unter gewissen Umständen merkliche Störungen erfahren. Für jeden Organismus gibt es eine obere und eine untere Grenze, über und unter welche hinaus ein solcher Gleichgewichtszustand nicht mehr möglich ist (*Voit*, l. c.), aber auch innerhalb der normalen Grenzen des Stickstoffgleichgewichts kann dasselbe ins Wanken geraten, wenn der Protoplasmabestand durch parasitäre, gewisse infektiöse oder chemische Intoxikationen geschädigt wird. Dann überwiegt die N-Ausfuhr die N-Zufuhr, auch wenn letztere erhöht wird, auch wenn die Calorienzufuhr reichlich bemessen wird. Der N-Einschmelzungsprozeß im Protoplasmabestand kann dann also durch die Nahrungszufuhr nicht mehr so leicht oder überhaupt nicht mehr gedeckt werden, je nach dem Grade der toxischen Schädigung. *Friedrich Müller* hat damals sieben Krebskranke nach dieser Richtung hin untersucht. Vier davon litten an Magenkrebs, einer an Peniscarcinom, einer an Pankreascarcinom und eine an Mammakrebs. Bei zwei Kranken übertraf die N-Ausgabe nicht diejenige gesunder Personen mit gleich unzureichender Nahrungsaufnahme, in den anderen Fällen aber war der Eiweißgehalt bedeutend größer als bei gesunden Menschen unter gleichen Verhältnissen. Bei dem an Peniscarcinom leidenden Manne gelang es z. B. nicht, Stickstoffgleichgewicht zu erzielen, trotz einer Zufuhr von 21 *g* N und 3064 Cal. pro die in der Nahrung, vielmehr stieg die N-Mehrausfuhr mit zunehmender Nahrungsaufnahme. Diese bedeutsamen Beobachtungen wurden auch von anderer Seite bestätigt (*Klemperer, v. Noorden*).

Wo Krebskachexie besteht, ist dieser gesteigerte Eiweißzerfall auch nachweisbar, indessen gibt es zweifellos auch Krebsfälle, die nicht kachektisch sind, dann fehlt aber auch der toxische Eiweißzerfall. Speziell abgeschlossene, nicht zerfallende Carcinome können lange Zeit bestehen, ohne einen stärkeren Eiweißzerfall, Kachexie, hervorzurufen (*Blumenthal*[4]). Es müssen offenbar gewisse Stoffwechselprodukte des Carcinoms in den intermediären Stoffwechsel hineingelangen, damit die kachektische Protoplasmaschädigung eintritt. Welcher Art diese Stoffe sind, läßt sich zurzeit noch nicht bestimmt angeben. Vielleicht können hierbei noch fermentartige Produkte des Carcinomgewebes mit in Betracht kommen. Wissen wir doch aus den *Petry*schen Untersuchungen, daß autolytische Fermente in Krebsgeschwülsten in vermehrter Menge vorhanden sein können. Auch Untersuchungen von *Blumenthal* und *Wolf*[4] haben das bestätigen können. Sie konnten z. B. beweisen, daß der autolytische Zerfall des Lebergewebes beschleunigt wird durch Zusatz von Mammacarcinomgewebe, es muß also im Carcinomgewebe ein Ferment oder ein Agens vorkommen können, das den autolytischen Zerfall des Leberprotoplasmas beschleunigt. *C. Neuberg*[4a] hat in ähnlicher Weise die Autolyse von Lungengewebe durch Zusatz von Krebsbrei beschleunigt (Heterolyse), und ich[5] selbst sah carcinomatösen Ascites viel intensiver autolysieren als nichtcarcinomatösen. Es scheint, daß auch der aus Krebsgeschwülsten gewonnene

Preßsaft bestimmte Polypeptide rascher zu spalten vermag als Preßsaft aus den Geweben der gleichen Tierart sowie des zum Tumor gehörigen Tieres (*Abderhalden*[6] und Mitarbeiter). Überhaupt scheinen Preßsäfte von Mäusetumoren stärker und rascher Peptide zu spalten als normale Gewebspreßsäfte.

Wenngleich auch derartige Resultate nicht ohne Widerspruch geblieben sind, so sind doch positive Ergebnisse auf diesem diffizilen Gebiet vielsagender als negative, zumal ja durch Antifermentbildungen der Gewebe derartige heterolytische Enzymwirkungen unkenntlich werden können. Es scheint mir durchaus nicht unmöglich, daß enzymatische heterolytische Produkte des Carcinomgewebes an dem Zustandekommen des toxischen Eiweißzerfalles einen gewissen Anteil haben können. Nicht alle Carcinome zeigen derartige enzymatische Wirkungen, aber nicht alle Carcinome brauchen ja, wie wir mehrfach hervorgehoben haben, zur Kachexie führen.

Damit stehen übrigens auch die Beobachtungen im Einklang, daß im Blute von Carcinomkranken Antikörper vorkommen können gegen die proteolytischen Enzyme der Neubildung (*v. Bergmann* und *Bamberg*[7], *v. Bergmann* und *Kurt Meyer*[8], *E. Wälli*[9] u. a.). Diese Antitrypsinbildung ist übrigens keineswegs specifisch für das Serum Carcinomkranker.

„Vielleicht erklären sich die Erscheinungen, welche die malignen Tumoren hervorrufen, aus der Abgabe atypischer Fermente", meint *Abderhalden*[6], indessen muß man darin, daß diese fermentativen Produkte des Carcinomgewebes nicht die alleinige Ursache der Carcinomkachexie sein können, *F. Blumenthal* durchaus beistimmen; wohl können sie aber unter den Kachexie erzeugenden Momenten des Krebses mit in Betracht kommen.

Das Blut kachektischer Krebskranker zeigt in der Regel schwere Schädigungen, die in erster Linie das erythropoetische System betreffen. Für die klinische Beobachtung dokumentiert sich das durch eine mehr oder weniger ausgesprochene Anämie, die so hohe Grade erreichen kann, daß sie von der schwersten, perniziösen Anämie nicht mehr unterschieden werden kann. Wir haben in ausgedehnten Studien die Erfahrung gemacht, daß gerade bei Magencarcinomen mit hochgradiger Anämie das Auftreten von Isolysinen im Serum ein ziemlich konstantes ist. Dabei zeigen die roten Blutkörperchen derartiger Fälle häufig eine absolute Resistenz gegenüber den Carcinomhämolysinen im Blutserum anderer Krebskranker (s. bei *M. Burger*[10]). Auch die Lipoidsubstanzen der Stromata der roten Blutkörperchen können nach unseren eignen Erfahrungen Abartungen erfahren (*Beumer* und *Bürger*[11]), die offenbar mit dem schädigenden Einfluß des Krebses auf den Stoffwechsel in Beziehung stehen. Speziell ist von meinen Mitarbeitern in den roten Blutkörperchen Carcinomkachektischer der Nachweis von Cholesterinestern geführt worden, die normalerweise darin nicht vorkommen. Im ganzen scheint nach den Studien in meinem Laboratorium insofern ein gewisser Unterschied der Inanition und der Kachexie hervorzutreten, als bei ersterer die Blutkörperchen intakt an Zahl, Hämoglobin und Eiweißgehalt bleiben, bei Verarmung des Serums an Trockensubstanz und Eiweiß, nicht jedoch an Wasser. Bei der Kachexie

steht indessen die Schädigung der roten Blutkörperchen im Vordergrund, insofern ihre Zahl immer herabgesetzt ist und ihre chemische Zusammensetzung sich ändert, während die Zusammensetzung des Serums kaum geändert wird.

Unter denjenigen stickstoffhaltigen Eiweißderivaten, welche im Urin der Carcinomkranken in vermehrter Menge auftreten können, ist die von *Salkowski*[12] zuerst gefundene, als kolloidaler Stickstoff bezeichnete Substanz zu nennen. Sie ist zum Teil identisch mit der Oxyproteinsäure (*Bondzynski* und *Gottlieb*), auf deren fast konstante Vermehrung im Harn von Krebskranken *Salomon* und *Saxl*[13] aufmerksam wurden. Die Vermehrung dieser N- und S-haltigen Säure im Harn, die ein Derivat des Eiweißabbaues darstellt, ist zweifelsohne auch zurückzuführen auf eine Alteration des Eiweißstoffwechsels durch Carcinomschädigung, ist aber — wie ich auch aus eigener Erfahrung weiß — für diese letztere zweifellos nicht streng specifisch, da sie sich z. B. auch bei Gravidität, bei schweren Lebererkrankungen erheblich vermehrt vorfinden kann. Auch ist der Grad der Kachexie nicht maßgebend für die Ausscheidungsgröße des kolloidalen Stickstoffes. *Salomon* und *Saxl* weisen sogar ausdrücklich darauf hin, daß noch nicht kachektische Krebskranke die relativ höchsten Oxyproteinsäureausscheidungen erkennen lassen.

Die vermehrte Urobilinausscheidung im Harn von Krebskranken, auf die *Friedrich Müller* zuerst hingewiesen hat, ist nicht so konstant, als daß man sie zu den notwendigen Begleiterscheinungen der Krebskachexie zu rechnen hätte.

Die Acetonkörperausscheidung, die zuweilen bei Krebskachexie gefunden wird, bedeutet nichts anderes als eine Hungeracidose, wie sie bei allen möglichen Zuständen vorkommen kann, die mit Unterernährung einhergehen. Sogar der völlig Gesunde kann sie im extremen Hunger in einer Intensität aufweisen, wie sie sonst nur der schwere Diabetiker darbietet. Das habe ich selbst mit meinem damaligen Mitarbeiter *Brugsch*[14] bei dem Hungerer Succi verfolgen können.

Es liegt mir nicht ob, an dieser Stelle sämtliche Stoffwechselanomalien, die bei Carcinomkranken zur Beobachtung kommen können, aufzuführen, noch weniger ihre differentialdiagnostische Bedeutung ins rechte Licht zu setzen, es kam mir vielmehr darauf an, auf einzelne wesentliche Störungen, Abartungen im Eiweißabbau, die im Stoffumsatz bei Krebskachexie auftreten können, hinzuweisen. Auf eine merkwürdige Beobachtung aus dem *Paul Ehrlich*schen Laboratorium möchte ich in diesem Zusammenhang noch kurz aufmerksam machen. Sie scheint mir darauf hinzudeuten, daß auch der Ernährungszustand des Nährbodens, auf dem das Carcinom wächst, für die Entwicklung von Carcinomschäden nicht bedeutungslos ist. *Moreschi*[15] hat dort an Carcinommäusen über die zwischen Ernährung und Tumorwachstum bestehenden Beziehungen sehr interessante Studien gemacht. Die unterernährten Carcinommäuse sterben nämlich gleichzeitig oder später als die normal ernährten. Es kann also durch

Unterernährung das Leben von Tumortieren direkt verlängert werden, infolge von Schädigung der Wachstumsenergie des Tumors bei offenbarer Steigerung der Avidität der Nutriceptoren der Körperzellen durch den Hunger. Eine der Tumorimpfung vorhergehende starke Unterernährung kann das Tumorwachstum sogar gänzlich behindern.

Alles in allem sehen wir also, daß bei der prägnantesten aller Kachexien, nämlich der Carcinomkachexie, der körperliche Zerfall mit qualitativen Abartungen des Eiweißstoffwechsels einhergeht, unter denen der gesteigerte Eiweißzerfall eine besondere Rolle spielen kann. Diese Abartungen, speziell der gesteigerte Eiweißzerfall, sind zweifellos zurückzuführen auf toxische Schädigungen des Protoplasmabestandes, die indessen keineswegs specifisch für die Krebskrankheit sind.

Es können vielmehr toxische Schädigungen völlig verschiedener Provenienz im Organismus ähnliche Wirkungen auslösen, wie wir sie beim Carcinom sehen. Solche Fälle können heilbar sein, wenn sich die toxische Quelle eliminieren läßt. Ein Beispiel hiefür ist die schwere Anämie, die bei Menschen auftreten kann, die den Botriocephalus latus im Darm beherbergen, ein Parasit, der in der Westschweiz, in Finnland, im nördlichen Rußland und Schweden häufiger vorkommt als bei uns. Es ist seit lange bekannt, daß derselbe zu den schwersten Formen der Anämie führen kann, die sich von der perniziösen Anämie nicht unterscheiden lassen.

Mit dieser Anämie geht ein schwerer körperlicher Verfall einher, mit fast sicherem tödlichem Ausgang. *Rosenquist*[16] hat in langen Versuchsreihen den Nachweis erbracht, daß bei dieser Botriocephalusanämie ein erhöhter toxogener Eiweißzerfall stattfand, der zu beträchtlichen Stickstoffverlusten führen kann. Derselbe ist unmittelbar abhängig von der Gegenwart der Parasiten im Darm, nicht von dem Grad der Anämie. Dem toxischen Verfall geschieht Einhalt durch Abtreibung des Wurmes. Mit fortschreitender Genesung nach dessen Entfernung hören die Stickstoffverluste auf, um einer Stickstoffretention Platz zu machen, wie wir sie auch bei der Rekonvaleszenz von anderen konsumierenden Krankheiten her kennen. *Schaumann* und *Tallqvist*[17] konnten durch ihre Untersuchungen den Beweis erbringen, daß es sich hier nicht etwa um Schädlichkeiten handelt, die der lebende Wurm erst durch seine Lebensäußerungen seinem Wirt zufügt, sondern um die Wirkung eines echten Blutgiftes, das der Parasit enthält. Sowohl die Verfütterung von halbverdauten Bandwurmgliedern, ja sogar die subcutane Injektion von wässerigen sterilen Extrakten des Wurmes rief bei Hunden, nicht bei Kaninchen, unter Umständen eine unter den Zeichen schwerster Erschöpfung tödlich verlaufende Anämie hervor.

Tallqvist[18] fand denn, daß die wirksame giftige Substanz, welche regelmäßig aus den Gliedern des breiten Bandwurmes extrahiert werden kann, eine lipoide Substanz darstellt, die in hohem Grade hämolytisch wirkt. Diese hämolysierende Substanz wird im Darm des Wirtes durch den Zerfall der Wurmglieder frei, gelangt zur Resorption und entfaltet dann erst ihre charakteristi-

schen, zerstörenden Wirkungen. Erreicht infolgedessen die Insuffizienz der hämopoetischen Funktionen einen gewissen Grad, so macht sich dann klinisch die Anämie bemerkbar. Diese lipoide Substanz stellt nach den analytischen Untersuchungen von *Faust* und *Tallqvist*[19] eine von Cholesterin esterartig gebundene, hämolytisch wirkende Ölsäure dar. Dieselbe gelangt zweifellos vom Darm aus ins Blut und führt so zur Zerstörung der roten Blutkörperchen. Neben diesem hämolysierenden Cholesterin-Ölsäureester enthält das Wurmextrakt nach *Tallqvists* Beobachtungen noch ein proteolytisches Ferment sowie eine präcipitierende Substanz.

Es handelt sich also bei dieser Botriocephalusanämie, die, wie erwähnt, unter toxischem Eiweißabbau zu tödlichem Körperverfall führt, um eine „exogene Kachexie", wenn ich sie so nennen darf, die durch Beseitigung des exogenen Momentes, nämlich der Parasiten, prompt coupiert werden kann, im Gegensatz zur „endogenen Kachexie" des Carcinoms.

Zu derartigen exogenen Kachexien mit toxogenem Eiweißzerfall gehören unter anderem die Kachexien, die wir bei schwerer chronischer Malaria, bei schwerer Sepsis beobachten können. Es gehört ferner hierher die Konsumtion mit toxischem Eiweißzerfall beim Fieber, der seit den Untersuchungen *Vogels* an Typhuskranken aus dem Jahre 1865 bis auf den heutigen Tag Gegenstand lebhafter Diskussion geblieben ist. Ich weise darauf hin, daß *Naunyn*[21] der erste war, welcher dem toxischen Eiweißzerfall im Fieber experimentell nachgegangen ist, durch Verfolgen der Harnstoffausscheidung an Tieren, denen er putrides, fiebererzeugendes Material eingespritzt hatte. In seinen Versuchen ging die vermehrte Harnstoffausscheidung der Erhöhung der Körpertemperatur voraus. Speziell die experimentellen Untersuchungen von *Hirsch, O. Müller* und *Rolly*[20] weisen darauf hin, daß infektiöses Fieber, wie es durch pathogene Mikroorganismen, bzw. deren Toxine beim Kaninchen stets hervorgerufen werden kann, allemal einen abnorm hohen Eiweißzerfall auf Kosten der infektiösen Ursache selbst mit sich bringt, neben einem Mehrverbrauch von N-freier Substanz (Kohlenhydrate, Fette) im Gegensatz zu dem durch Wärmestich ausgelösten neurogenen Fieber, welches in erster Linie eine Mehrumsetzung der Kohlenhydrate, insonderheit des Glykogens, auf Kosten der Temperaturerhöhung bedingt. „Somit bleibt uns nichts anderes übrig," sagt *Rolly*, „als für die während des Fiebers stets vorhandene Vermehrung der N-Zersetzung auch ein toxisches Moment mit anzuschuldigen, das, ähnsich wie bei den Krebskranken (*Fr. Müller*), auf den Eiweißbestand des Körpers deletär wirkt." Indessen ist die toxische Eiweißeinschmelzung beim Fieber keineswegs ohne Einwände geblieben. Ich verweise da auf die Bearbeitung dieses Gegenstandes durch *F. Kraus*[22] sowie auf die Zweifel *Grafes*[23] an der Existenz des sog. toxogenen Eiweißzerfalles im Fieber. Er ist der Meinung, daß bisher kein Beweis dafür erbracht sei, daß der Fieberstoffwechsel auch in bezug auf das Eiweiß nach anderen Gesetzen verlaufe, als beim Gesunden, und daß in der Regel ein toxisches Moment beim Eiweiß-

stoffwechsel im infektiösen Fieber des Menschen entweder gar keine oder nur eine ganz untergeordnete Rolle spiele. Im Gegensatz dazu ist *Krasnogorski*[24], auf Grund seiner tierexperimentellen Studien an der *Fr. Müller*schen Klinik, der Meinung, daß die Circulation des Toxins im Fieber ohne jeden Zweifel von einem größeren oder kleineren Mehrumsatz von Körpereiweiß begleitet werde. Er glaubt, seinen Beobachtungen entnehmen zu müssen, daß die Giftigkeit des Toxins dabei nicht in einem direkten Zusammenhang mit der Größe des Eiweißzerfalles steht.

Ich bin persönlich gleichfalls der Meinung, daß die Lehre vom toxischen Eiweißzerfall im Fieber durch die bis heute vorliegenden Beobachtungen noch nicht als erschüttert betrachtet werden kann.

Zu den exogenen Kachexien wären ferner zu rechnen diejenigen, die durch chemische Vergiftungen ausgelöst werden können und die mit einem toxischen Eiweißzerfall einhergehen. Ich erwähne beispielshalber das Morphium (*Luzatto*[25]), dessen längerer Gebrauch ja auch klinisch das Bild der Kachexie hervorrufen kann, die Blausäure, von der *Löwy*[26] festgestellt hat, durch Untersuchungen an cyankalivergifteten Hunden, daß sie den Eiweißumsatz wesentlich steigert, und viele andere Gifte, die zu primären Schädigungen des Protoplasmaeiweißes führen (cf. *Löwi*[27]).

Speziell von der vielstudierten Phosphorvergiftung ist bekannt, daß sie den Gesamtumsatz gegenüber der Norm herabsetzt, dagegen den Eiweißumsatz steigert. Ähnlich das Arsen, vielleicht auch Quecksilber und Blei. Doch genügen die vorliegenden Untersuchungen über die beiden letzten Intoxikationen nicht, um sie mit Sicherheit unter die Substanzen einzureihen, die exogene Kachexie machen können, wenn auch die rein klinische Beobachtung dafür spricht.

Unter den endogenen Kachexien, mit welcher Bezeichnung wir also kurz diejenigen Kachexien signieren wollen, in welchen die toxische, den Protoplasmazerfall herbeiführende Agens im Stoffwechsel selbst entsteht und nicht erst von außen in ihn hineingelangt, unter diesen endogenen Kachexien möchte ich vor allem an diejenigen erinnern, die durch Funktionsstörungen der Schilddrüse hervorgerufen werden.

Die Schilddrüse enthält Substanzen, die die höchst merkwürdige Eigenschaft haben, nicht allein die Gesamtoxydationen, sondern auch den Eiweißumsatz zu erhöhen, einerlei, ob die Schilddrüse einem Gesunden verfüttert wird oder ob sie durch Überfunktion ihren eigenen Träger mit ihren Produkten überschwemmt, wie wir es ja bei der *Basedow*schen Krankheit zu stande kommen sehen. Auch hier handelt es sich nicht allein um eine Erhöhung des Gesamtumsatzes sowie des Ruheumsatzes, sondern auch um einen toxischen, gesteigerten Eiweißzerfall, den *Friedr. Müller*[28] zuerst bewiesen hat. In einem von *Matthes*[29] beobachteten Fall mit erhöhtem Eiweißumsatz näherte sich die N-Bilanz bald nach der Strumektomie wieder der Norm. Gegen diese Tatsache spricht nicht die Erfahrung, daß nicht in jedem Fall von Morbus Basedowii der gesteigerte Stickstoffzerfall nachweisbar ist. Selbst in un-

günstigeren Krankheitsperioden kann unter Umständen eine toxische N-Abschmelzung durch reichlichere Nahrungszufuhr verhütet werden (s. auch *Magnus-Levy*[30]). Ich halte es — auch nach eigenen klinischen Stoffwechselbeobachtungen an Basedowischen — in Übereinstimmung mit *Magnus-Levy* für zweifellos, daß die Schilddrüsenstörung an sich zu gewissen Zeiten, unter Umständen vorübergehend, einen unmittelbar schädigenden Einfluß auf den Eiweißhaushalt entfalten kann. Es kann unter Umständen durch hohen Calorienüberschuß und hohe Stickstoffzufuhr gelingen, diesen toxischen Eiweißzerfall zu kaschieren und das Körpergewicht des Kranken dabei zu erhöhen, unter Umständen versucht man aber auch das völlig vergeblich, so daß der toxische Eiweißzerfall bei jeder Art von Überernährung manifest bleibt.

Es kann freilich gar nicht nachdrücklich genug darauf hingewiesen werden, daß derartige Stoffwechselbeobachtungen nur dann Wert haben, wenn sie mit der peinlichsten Sorgfalt bei genauester Kontrolle der im Einzelzimmer beobachteten Kranken durchgeführt werden, bei sorgsamer Zuwägung einfacher, laufend zu analysierender Nahrung, bei sorgsamer Flüssigkeitseinstellung, um Täuschungen durch Ausschwemmungsstickstoff zu verhüten, bei genügend langen Vorperioden und richtiger calorischer Einstellung, alles unter eigens geschultem Personal. Wenn dieser strenge Maßstab an die Mitteilungen in der Literatur angelegt wird, schrumpft die Zahl derselben ganz bedeutend zusammen!

In den Rahmen der endogenen Kachexie möchte ich schließlich noch ein Krankheitsbild einreihen, dem die Pathologie und die Klinik in den letzten Jahren eine besondere Aufmerksamkeit zugewandt hat, der *Banti*schen Krankheit. Es handelt sich da bekanntlich um jenen Symptomenkomplex bei jugendlichen Individuen: primäre Milzerkrankung — von der Milz ausgehende toxische Schädigung des Organismus — infolge davon Anämie und sekundäre Leberveränderung, die in Leberschrumpfung, Ascites, Ikterus ausklingt, und unter allmählicher Kachexie zum Tode führt, wenn die Milz nicht entfernt wird, aber heilt, wenn zur rechten Zeit splenektomiert wird. In eigenen Beobachtungen, zu welchen ich seit meiner ersten Beobachtung aus dem Jahre 1903 fast ununterbrochen Gelegenheit hatte, habe ich nun zeigen können, daß es möglich ist, einen weiteren Beweis für das toxische Geschehen im Organismus bei der *Banti*schen Krankheit durch genaue quantitative Beobachtungen des N-Umsatzes zu erbringen. Wenn irgendwo, so ist hier die Beherzigung obiger Kautelen, mit denen solche Untersuchungen angestellt werden müssen, am Platze. Sie können gar nicht ängstlich und mißtrauisch genug eingehalten werden! Denn es handelt sich hier um den Nachweis des toxogenen Zerfalls in einem Stadium, in dem derselbe noch keineswegs sehr prägnant vorhanden zu sein braucht, also die Kachexie noch im Beginne steht. In den späteren Stadien des Leidens wird aber der Nachweis des gesteigerten Eiweißzerfalls deshalb meist illusorisch, weil derselbe durch den sich entwickelnden Ascites mit N-Retention völlig kaschiert wird. Da, wo es sich aber darum handelt, einen nur gering oder mäßig ausgesprochen vermehrten toxischen

Eiweißzerfall nachzuweisen, bedarf es vor allen Dingen einer minutiösen Einstellung des Versuches. Auch hier kann, ebenso wie *Magnus-Levy* es für die *Basedow*sche Krankheit betont hat, ein Calorienüberschuß leicht den Mehrzerfall von Eiweiß verdecken!

In zwei Fällen von typischem, mit Erfolg splenektomiertem Morbus Banti konnte ich den Beweis führen, daß mit dem körperlichen Verfall auch die toxische Eiweißabschmelzung prompt aufhört durch die Splenektomie! Es muß also mit der Entfernung der Milz das toxische, protoplasmaschädigende Moment aus dem Körper entfernt worden sein. Ähnlich, wie es der Fall ist bei der Botriocephaluskachexie durch Entfernung des Wurms, bei der thyreotoxischen Kachexie durch Resektion der Struma.

Daraus geht hervor, daß auch endogene Kachexien heilbar sein können, wenn die toxische Quelle aus dem Organismus entfernt werden kann: in glücklichen Fällen ein beginnendes Carcinom, bei der thyreotoxischen Kachexie ein Teil der Schilddrüse, bei *Banti*scher Kachexie die Milz. Daß die Heilung der exogenen Kachexie, wie wir sie bei parasitären und bakteriellen Infekten, bei gewissen Vergiftungen kennen lernten, in der Regel leichter gelingen wird, liegt in der Natur der Sache.

Das Ominöse des Begriffes der Kachexie besteht also nach unserem heutigen Standpunkte nicht mehr zu Recht. Das kommt nicht etwa daher, daß das, was man ehedem Kachexie nannte, benigner oder leichter heilbar geworden wäre, sondern vielmehr daher, daß der Begriff der Kachexie heute wesentlich weiter gefaßt werden muß, als früher. Wir sind im stande, auch jene Stadien der Kachexie zu erkennen, in denen der körperliche Zerfall und die Schädigung des erythropoetischen Systems noch nicht bis zur Irreparabilität vorgeschritten ist, u. zw. durch den chemischen Ausdruck der toxischen Protoplasmaschädigung: den gesteigerten Eiweißzerfall, und sind dann nicht selten noch im stande, die toxische Quelle zu eliminieren!

Literatur:

Kachexien.

[1] *E. Grawitz,* Organischer Marasmus. Stuttgart **1910**. — [2] *Fr. Müller,* Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zt. f. kl. Med. **1889**, XVI, S. 496. — [3] *C. v. Voit.* Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und die Ernährung. Leipzig **1881**. — [4] *F. Blumenthal,* Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. H. Bergmann **1910**; Über die Ursachen der Malignität der Krebsgeschwülste. Med. Kl. **1905**, Nr. 15, S. 364. — [4a] *C. Neuberg,* Chemisches zur Carcinomfrage. Berl. kl. Woch. **1905**, Nr. 5, S. 118. — [5] *F. Umber,* Über Autolyse in Exsudaten. M. med. Woch. **1902**, Nr. 28; Zur Pathogenese der Bantischen Krankheit. Zt. f. kl. Med. (Naunyn-Festschrift) **1904**, LV; Zur Pathologie der Bantischen Krankheit. M. med. Woch. **1912**, Nr. 27. — [6] *Abderhalden* und Mitarbeiter, Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse. Zt. f. phys. Chem. **1909**, LX, S. 411; Zt. f. phys. Chem. **1909**, LXII, S. 145. — [7] *v. Bergmann* u. *Bamberg,* Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute. Berl. kl. Woch. **1908**, Nr. 30, S. 1396. — [8] *v. Bergmann* u. *Kurt Meyer,* Über die klinische Bedeutung der Antitrypsinbestimmung im Blute. Berl. kl. Woch. **1908**, Nr. 37, S. 1673. — [9] *E. Wälli,* Zur Frage der klinischen Bedeutung des Antitrypsins im Blutserum. Mitt. a. d. Gr. **1912**, XXV, S. 184. — [10] *M. Bürger,* Über Iso- und Autohämolysine im menschlichen Blutserum. Zt. f. exp. Path. **1912**, X, S. 191. — [11] *M. Bürger* u. *Beumer,* Zur Lipoidchemie des Blutes. A. f.

exp. Path. u. Pharm. **1913**, LXXI, S. 312; Berl. kl. Woch. **1913**, Nr. 3. — [12] *E. Salkowski*, Zur Kenntnis der alkoholunlöslichen bzw. kolloidalen Stickstoffsubstanzen im Harn. Berl. kl. Woch. **1905**, Nr. 51, S. 1581; Nr. 52, S. 1618; Über die Verwertung der Harnbefunde zur Carcinomdiagnose. Berl. kl. Woch. **1910**, Nr. 12, 38, 50. — [13] *Salomon* u. *Saxl*, Über einen Harnbefund bei Carcinomatösen. Beiträge zur Carcinomforschung aus der II. med. Klinik in Wien H. 2 (zit. bei *Salkowski*). — [14] *Th. Brugsch*, Eiweißzerfall und Acidosis im extremen Hunger. Zt. f. exp. Path. **1905**, I, S. 419. — [15] *C. Moreschi*, Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorwachstum. Zt. f. Imm. **1909**, II, T. I. — [16] *E. Rosenquist*, Über den Eiweißstoffwechsel bei der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Botriocephalusanämie. Zt. f. kl. Med. **1903**, XLIX, S. 193. — [17] *Schaumann* u. *Tallqvist*, Über die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurmes. D. med. Woch. **1898**, Nr. 20. — [18] *T. W. Tallqvist*, Zur Pathogenese der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Botriocephalusanämie. Zt. f. kl. Med. **1907**, LXI, S. 427. — [19] *Faust* u. *Tallqvist*, Über die Ursache der Botriocephalusanämie. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1907**, LVII, S. 367. — [20] *Rolly*, Über Entstehung, Wesen und Bedeutung des Fiebers. D. med. Woch. **1911**, Nr. 46, S. 2121, Nr. 47, S. 2186. — [21] *B. Naunyn*, Beiträge zur Fieberlehre. 1868, 1870, in gesammelten Abhandlungen. Würzburg **1909**. — [22] *Fr. Kraus*, Fieber und Infektion. v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw. 2. Aufl. **1906**, I, S. 578. — [23] *Grafe*, Die Stellung des Eiweißes im Stoffwechsel des fiebernden Menschen und ihre theoretische und praktische Bedeutung. M. med. Woch. **1913**, Nr. 11, S. 569. — [24] *N. Krasnogorski*, Zur Frage des toxogenen Eiweißzerfalles. A. f. kl. Med. **1912**, LXIX, S. 239. — [25] *Luzzatto*, Über die Natur und Ursachen der Morphiumglykosurie. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1905**, LII, S. 95. — [26] *A. Löwy*, Bemerkungen über experimentelle Störungen des Eiweißabbaues. Zbl. f. Phys. **1906**, XIX, Nr. 23. — [27] *Otto Löwi*, Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluß auf den Stoffwechsel. Handb. d. Path. d. Stoffw. 2. Aufl. **1907**, II, S. 663. — [28] *Fr. Müller*, Zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. A. f. kl. Med. **1893**, LI, S. 335. — [29] *Matthes*, Zum Stoffwechsel beim Morbus Basedowii. 15. Kongr. f. inn. Med. **1897**, S. 232. — [30] *Magnus-Levy*, Die Erkrankungen der Schilddrüse. v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffw. **1907**, 2. Aufl. II, S. 311.

Die Gicht.

Von **Prof. Dr. Theodor Brugsch,** Berlin.

(Mit 4 farbigen und 4 schwarzen Tafeln sowie 9 Textabbildungen.)

Wir verstehen unter Gicht eine Erkrankung des Stoffwechsels, in deren Mittelpunkt die Anhäufung der Harnsäure im Blute und in den Geweben steht, die meist zu typischen, anfallsweise auftretenden Entzündungen vorwiegend kleinerer Gelenke und ihrer Umgebung führt, oft auch ohne diese, unter Bildung von allmählich entstehenden Ablagerungen von harnsauren Salzen in den Geweben der Bindesubstanzreihe, seltener in parenchymatösen Organen verläuft. Der Ausdruck **Gicht** umfaßt das gesamte Krankheitsbild dem Wesen nach mit seinen symptomatischen Äußerungen, der Ausdruck **Arthritis urica** oder **uratica** muß für das Syndrom der gichtischen Gelenkentzündung reserviert bleiben, der Ausdruck **Tophi** für die durch Harnsäureniederschläge bedingten kreidigen Ablagerungen. Die Gicht ist eine d a u e r n d e A n o m a l i e des Stoffwechsels, deren klinisches Bild allerdings in der Art und Schwere des Verlaufes, in der Art und Häufigkeit der Anfälle etc. mannigfach variieren kann.

Geschichte. Literatur [5–9]. Die Kenntnis der Gicht reicht bis in das V. Jahrhundert v. Chr. zurück. In den Aphorismen des *Hippokrates* finden wir schon diese Krankheit erwähnt. Begegnen wir dort der auch heute noch nicht verdrängten Bezeichnung Podagra — bei späteren Autoren je nach dem Sitz der befallenen Gelenke die Bezeichnungen Chirargra, Gonagra, Ischiagra, Omagra, Rachisagra etc. — so faßt *Galen* unter dem Namen **Arthritis** alle Gelenkerkrankungen zusammen, die zu einem Teile sicher nicht der Gicht zugehörten. Daß sie jedoch im Altertum nicht nur gut gekannt, sondern vor allem auch in den wohlhabenden Kreisen weit verbreitet war, beweist uns *Celsus* im I. Jahrhundert n. Chr., und zeigt uns *Lucian* in einem satirischen Schauspiel, in dem die Macht der Göttin Podagra über die Menschheit dargestellt wird. Hatte *Hippokrates* die Gicht mit dem sexuellen Leben in Beziehung gebracht, *Galen* sie mit der üppigen Lebensweise, so finden wir bei *Aëtius* im VI. Jahrhundert n. Chr. bereits Hinweise auf die Erblichkeit.

Gute Beschreibungen des Krankheitsbildes finden wir schon bei *Caelius Aurelianus* im IV. Jahrhundert n. Chr., gute Beschreibungen der Gichttherapie in den Schriften byzantinischer und arabischer Ärzte (VI.—XI. Jahrhundert) und eine vollständige Zusammenfassung aller Kenntnisse über die Gicht in der Schrift des *Demetrius Pepagomenus* (XIII. Jahrhundert; die Schrift wurde verfaßt auf Veranlassung des Kaisers Michael Paläologus), doch bedeutet erst das Auftreten *Sydenhams* (1624—1689) einen Einschnitt in der Lehre der Gicht oder den Beginn einer Ära, die wir als die moderne oder beser n e u e Lehre der Gicht bezeichnen können. Seine Beschreibung von der Gicht ist so meisterhaft, so scharf umrissen, daß von diesem Zeitpunkte an die differentielle Abgrenzung der Gicht gegenüber allen anderen Gelenkerkrankungen ermöglicht wurde.

Mit *Thomas Sydenham* schließt auch die Geschichte der Gicht von *Armand Delpeuch* („La goutte et le rhumatisme“, Paris 1900), die uns eine glänzende, umfassende Darstellung dieser Krankheit im Altertum und Mittelalter bietet.

Hier seien nur noch einige ethymologische Fragen diskutiert: Das Wort goutte (franz.), gotta (ital.), gôta (span.), gout (engl.) wird von einem gewissen *Radulf* schon im Jahre 1275 mit gutta (lat. = Tropfen) in Zusammenhang gebracht, herrührend von der humoralpathologischen Vorstellung, daß sich bei der Gicht die Materia peccans Tropfen für Tropfen in das erkrankte Gelenk ergösse. Die Beziehungen des Wortes Gicht zu gutta (Rudolf Virchow) lehnt Ebstein ab, Ebstein hält die ethymologische Bezeichnung *M. Heynes* für die einwandfreieste, der in dem Worte Gicht einen Kollektivnamen für einen gewissen Symptomenkomplex sieht, wobei „Gicht“ mhd. „giht“, oder collect. „daz gegihte“, so viel wie Zuckungen oder Krämpfe bedeutet. Das Wort „Zipperlein“, „zipperlin“, hängt mit dem mhd. „zippern“, trippeln, ängstlich sein, mit kurzen Schritten gehen (*Ebstein*) zusammen.

Die Anschauungen über das Wesen der Gicht nehmen humoralpathologisch ihren Ausgang von *Galen,* der die gichtischen Tophi — von ihm stammt auch der Name — durch Eintrocknung von Schleim, Galle, Blut entstehen läßt, und diese humoralpathologischen Anschauungen erhalten sich bis zu *Paracelsus* (1493—1541), dessen Tartarus, jenes „schleimige, zähe Wesen voll erdiger Salze“ brennt wie das höllische Feuer, das sich auf die Knorpel der Gelenke niederschlägt und dort unter Hinterlassung erdiger Salze eintrocknet.

Die neuen Anschauungen von dem Wesen der Gicht, die in erster Linie durch chemisch-physikalische Untersuchungen geschaffen wurden, gehen zurück auf die Entdeckung der Harnsäure von *Scheele* und *Bergmann* (1776) in dem Harn und den Blasensteinen, in der Auffindung der Harnsäure in den gichtischen Tophi durch *Wollaston* (1797) und durch die Entdeckung der Harnsäure im Blute der Gichtkranken im Jahre 1847. *Garrod* stellt darauf seine Gichtlehre auf, die die Überladung des Blutes mit Harnsäure als eine Folge der Niereninsuffizienz gegenüber der Harnsäure ansieht, wobei es durch Verminderung der Alkaleszenz des Blutes zu einem Ausfallen der Harnsäure und so zum Anfall kommen solle. In Deutschland erleidet die Lehre *Garrods* zunächst Einbuße durch *Ebstein,* der die Nekrose der Gewebe als das Primäre, das Ausfallen der Harnsäure als das Sekundäre ansieht, ferner durch eine Reihe von Blutuntersuchungen, die ergaben, daß sich bei einer Anzahl von Kranken, ja selbst beim Gesunden im Blute Harnsäure vorfinden kann. Dadurch wird selbst die Rolle der Harnsäure bei der Gicht diskreditiert. Reinigend in dieser Hinsicht wirkte erst die chemische Erkenntnis der Beziehungen der Purinbasen und der Harnsäure zueinander (*Emil Fischer*). Die Erforschung des Nucleinstoffwechsels und die Abhängigkeitsbeziehungen der Harnsäure von den mit der Nahrung aufgenommenen Nucleinen (Trennung der endogenen und exogenen Harnsäure, *Burian* und *Schur, Sivèn*), sie führen zu der Erkenntnis der konstanten Anwesenheit der Harnsäure im Blute des purinfrei ernährten Gichtikers (*Brugsch* und *Schittenhelm, Bloch*), führen zur Aufstellung der Lehre von der Purinstoffwechselanomalie der Gicht (*Brugsch* und *Schittenhelm*). Chemisch-physikalische Untersuchungen (*Gudzent*) lassen uns die Lösungs- und Ausfällungsbedingungen der Harnsäure kennen, *Umbers* und *Retzlaffs* Versuche zeigen uns die Methode der Prüfung der Dichtigkeit des Nierenfilters gegenüber der Harnsäure, und eine letzte Etappe beginnt mit dem Auffinden des Atophans (*Nikolaier* und *Dohrn*).

Klinik der Gicht.

Wir bezeichnen als gichtisch die Reaktion des Organismus auf ausfallende oder abgelagerte, bzw. harnsaure Salze.

Auszuschließen sind die Harnsäurekonkrementbildungen in den ableitenden Harnwegen, deren Beziehungen zur Gicht noch an anderer Stelle erörtert werden.



Gichtanfall in der linken großen Zehe.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Wir kennen **Gichtsymptome,** die in ihrem Typus so scharf charakterisiert sind, daß wir von **klassischen** Symptomen sprechen. Dazu gehört der **akute Gichtanfall.**

Der akute Gichtanfall.

Sein Auftreten ist ein plötzliches, gewöhnlich des Nachts. Beispielsweise ein Mann in den Vierzigerjahren, der sich stets gesund gefühlt hat, körperlich außerordentlich rüstig ist, hat vor dem Schlafengehen noch reichlich gegessen, ist früh schlafen gegangen und wacht nun plötzlich um die Mitternacht auf, weil ein heftiger Schmerz seine linke große Zehe am „Ballen" erfaßt hat. Er glaubt, er hat sich gestoßen oder verletzt. Der Schmerz ist stechend, kneifend, raubt ihm den Schlaf, wird mit jeder Stunde heftiger, „als ob siedendes Öl ihm in das Großzehengelenk gegossen würde", er wird bald unerträglich, so daß der Patient kaum den Druck der Bettdecke aushalten kann, und wenn er sich die Großzehe betastet, fühlt er, daß die Gegend des Metatarsophalangealgelenks stark geschwollen und gegen Druck stark empfindlich ist. Erst gegen Morgen legt sich der Schmerz etwas, so daß der Kranke einschlafen kann, und wenn er dann wieder aus seinem Morgenschlaf erwacht, sieht er, daß die ganze Gegend des Großzehenballens geschwollen ist, daß die Haut stark gerötet ist, als ob Eiter sich in dem Gelenke befinde, ja oft breitet sich die Entzündung auch noch über den Fußrücken aus und man sieht dann lymphangitische Stränge. Innerhalb von 12—24 Stunden wird das schmerzende Gelenk wie geschminkt rot, die Röte ist nicht begrenzt, geht allmählich ins Gesunde über und gleicht fast der Rose. Der Teil wird heiß und geschwollen, die Pulse schlagen stärker darin. Die Muskeln des befallenen Teiles ziehen sich oft gleich im Anfang, gewöhnlich aber während des Verlaufes zusammen, so daß das Glied steif wird und weder Verkürzung noch Dehnung ohne Schmerzen zuläßt. Manchmal nimmt man, bzw. der Kranke, Knarren im befallenen Gelenke wahr. Gewöhnlich läßt am Tage der Schmerz mit der Entstehung der Geschwulst nach, er ist wenigstens erträglich geworden, nur des Nachts stellt er sich wieder ein, gewöhnlich allerdings etwas milder als in der vergangenen Nacht. So wiederholt sich das Spiel oft mehrere Nächte und Tage hintereinander, wobei allmählich die Entzündung und Schmerzen nachlassen, die Haut abzuschuppen beginnt unter Jucken, indessen bleibt die Empfindlichkeit des befallenen Gelenks noch längere Zeit bestehen (s. T. II).

So kann sich der Anfall nach 3—4 Tagen begeben, er kann aber auch am 2. oder 3. Tage auf andere Gelenke, z. B. auf das rechte Fußgelenk, auf einen der Finger am Handgelenke, ja auch auf ein Kniegelenk überspringen, wobei stets das plötzliche Einsetzen, die starke Schwellung der Weichteile, die erhebliche Schmerzhaftigkeit, und bei kleineren Gelenken die lymphangitische Rötung der Haut, bei größeren (z. B. Fuß- und Kniegelenken) die Ergüsse das Charakteristikum bilden.

Während des Anfalles bemerkt man eine Reihe Allgemeinerscheinungen, wie Inappetenz, Gefühl von Abgeschlagenheit, Mattigkeit, Verstimmung, oft etwas Temperatursteigerung, und wenn man den Patienten schärfer examiniert, erfährt man meist auch, daß bereits am Tage vor der Nacht des eigentlichen Anfalles, die Stimmung eine schlechtere, die Verdauung nicht so recht in Ordnung gewesen sei, der Magen — auch wenn der Patient noch abends vorher reichlich gegessen habe — doch nicht wie gewöhnlich gut gewesen sei.

Der Patient, der seinen ersten Anfall bekommen hat, kann nun wohl lange von weiteren Anfällen verschont bleiben, oft jahrelang, oft aber auch wiederholen sich die Anfälle zunächst in Pausen von $^1/_2$—1 Jahre, dann öfters, ja alle Monate, der einzelne Anfall mag vielleicht weniger schwer sein, dafür beteiligt er aber mehrere Gelenke und dauert länger, wird „irregulärer".

Worin liegt nun das Typische in den Gichtanfällen, was uns berechtigt, diese Art der Anfälle auf Ablagerungen von Harnsäure zu beziehen, sie als gichtisch zu bezeichnen?

Hat der klinische Scharfblick eines *Sydenham* die klinische Sonderstellung dieser Art arthritischer Anfälle vor anderen erkannt und als Gicht charakterisiert, so ist späteren Beobachtungen zu erkennen reserviert geblieben, daß bei diesen Arthritiden wirklich Harnsäureablagerungen sich auf den Gelenkknorpeln befinden, bzw. auch in der Umgebung der Gelenke. Meist waren das allerdings Erhebungen aus falscher Diagnose: die lymphangitische Schwellung verleitete zur Annahme einer Gelenkeiterung, und erst die chirurgische Autopsie belehrte über die Fehldiagnose. Heute können wir den klassischen Gichtanfall dadurch zur Harnsäure in Beziehung bringen, daß sich die Kurve der Harnsäureausscheidung im Anfalle charakteristisch verhält und ferner sich die Harnsäure im Blute (vermehrt) vorfindet.

Wenn wir das Typische des klassischen Gichtanfalles präzisieren sollen, so können wir folgende klinisch-charakteristische Momente feststellen.

1. Das **Alter** der betroffenen Patienten. Unter 180 Patienten eigener Beobachtung haben wir folgende Statistik aufstellen können. Es trat der erste Anfall auf bei den Männern:

zwischen	20—25 Jahren	—
„	25—30 „	in 3% der Fälle
„	30—35 „	„ 8% „ „
„	35—40 „	„ 21% „ „
„	40—45 „	„ 40% „ „
„	45—50 „	„ 18% „ „
„	50—55 „	„ 4% „ „
„	55—60 „	„ 3% „ „
„	60—65 „	„ 2% „ „
„	65—70 „	„ 1% „ „

Es tritt also bei den Männern etwa um das vierzigste Lebensjahr herum der erste typische Anfall auf, und die Altersperiode, in der meistens die Anfälle

aufzutreten pflegen, stellt bei Männern wie bei Frauen die Zeit zwischen 30 und 50 Jahren vor. Das ist auch differentialdiagnostisch von Wichtigkeit. Schon *Magnus-Levy* sieht das Auftreten eines Gelenkrheumatismus nach 40 Jahren für eine Seltenheit an, ja, glaubt bei einem Arthritiker über 50 nur an die Gicht. Verständlich ist uns das sicher, da ja der Gelenkrheumatismus schon deshalb eher eine Erkrankung der ersten drei Dezennien des Lebens ist, als die Mandeln, die doch eine Eingangspforte der Infektionserreger der Polyarthritis bilden, hier noch nicht solchen regressiven Erscheinungen unterworfen sind, als im höheren Lebensalter, also vom 30.—40. Lebensjahre an. Immerhin kann man das Auftreten eines Gelenkrheumatismus auch in höheren Lebensjahren nicht ganz von der Hand weisen.

Das Auftreten der Gicht im höheren Lebensalter wird wieder seltener, doch sind sichere Beobachtungen vom erstmaligen Auftreten der Gicht im 70. Lebensjahre (*Garrod*[1]), ja im 80. Lebensjahre (*Ebstein*[5]) niedergelegt.

Skeptisch stehen wir der Gicht im Kindesalter gegenüber. Die uns selbst von autoritativer Seite vorgestellten Fälle von Gicht waren sicherlich keine, wie die Blutuntersuchung ergab. Den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen, wonach sogar beim Säugling Gicht beobachtet worden sei, stehen wir ungläubig gegenüber. Im übrigen betonen schon *Sydenham*[9] und *Heberden* (zitiert nach *Ebstein*), daß sie keine wahre Gicht bei Kindern gesehen hätten, eine Angabe, der *Ebstein*[5] allerdings entgegentritt.

2. Typisch ist des ferneren das **plötzliche Einsetzen des Anfalles** mit außerordentlicher Heftigkeit des Schmerzes. Zuweilen ist er (in den jüngeren Jahren und ersten Anfällen) so heftig, daß die Kranken kaum das Aufliegen der Bettlaken vertragen können, daß das erkrankte Glied gewissermaßen der Resonanzboden für jeden starken Tritt im Zimmer wird, und daß er durch die kleinste Bewegung unerträglich wird. Ein römischer Senator nannte den Anfall den lebendigen Tod, *Martial* sah ihn sich bis zur Ohnmacht steigern. Bei älteren Leuten kann allerdings der Schmerz im Anfall so gelinde sein, daß diese herumgehen können. Ebenso typisch wie das plötzliche Einsetzen des Schmerzes ist

3. **Die Lokalisation des ersten Anfalles und das häufige Befallensein bevorzugter Gelenke.**

Es ist keine Frage, daß am allerhäufigsten von allen Gelenken das Metatarsophalangealgelenk einer der großen Zehen befallen wird, am häufigsten im ersten Anfalle die linke große Zehe. Wenn *Garrod* allerdings angibt, daß nur in 5% seiner wahren Gichtanfälle andere Gelenke mit Ausschluß der großen Zehe befallen waren, und in *Scudamores*[10] Statistik ein Verschontsein der großen Zehe in 27—28% sich ergibt, so findet sich nach unseren Erfahrungen in 32% aller Fälle ein Verschontsein der großen Zehe, bei *Minkowski*[6] ist das Verhältnis ein ganz ähnliches.

Wir geben hier eine Statistik *Minkowskis* wieder und stellen ihr unsere an die Seite.

Minkowski findet bei 516 Anfällen beteiligt:

die große Zehe allein	341	373mal
mit anderen Gelenken	32	
die Fußwurzelgelenke allein	56	74mal
mit anderen Gelenken	18	
die Sprunggelenke allein	52	75mal
mit anderen Gelenken	23	
die Knie allein	12	16mal
mit anderen Gelenken	4	
die Gelenke der oberen Extremität allein	13	18mal
mit anderen Gelenken	5	

Unter 212 Anfällen war nach unseren Aufzeichnungen und Krankengeschichten beteiligt:

die große Zehe allein in	58 %
mit anderen Gelenken in	10 %
die Fußgelenke allein in	12 %
mit anderen Gelenken in	14 %
die Knie allein in	7 %
mit anderen Gelenken in	6 %
die Gelenke der oberen Extremität allein in	6 %
mit anderen Gelenken in	1·5%

Es bestätigt sich daraus auch wieder die Erfahrung *Minkowskis* wie die früherer Autoren, daß in erster Linie die Gelenke der unteren Extremitäten von der Gicht heimgesucht werden, und daß im allgemeinen die großen Gelenke, Hüft- und Schultergelenke von akuten Anfällen verschont bleiben, wenngleich hier durchaus betont werden soll, daß auch in diesen Anfälle beobachtet werden können.

Auch in anderen Gelenken noch können seltenerweise Anfälle auftreten: So wurden schon Anfälle im Sternoclaviculargelenk beobachtet (*Ebstein*[5]), im Kiefergelenk (*Ure*[11]), in der Synchondrosis sacroiliaca (*Lecorché*[2]), in den Halswirbeln (*Goldscheider*[12]), in der Articulatio ary-cricoidea (*Virchow*[13], von uns gleichfalls beobachtet).

4. Typisch ist ferner die Ausscheidungskurve der Harnsäure vor, im und nach dem Anfalle, desgleichen gewisse stoffwechselpathologische Verhältnisse, auf die erst später eingegangen werden kann.

Die Ablagerungen der Harnsäure.

Zu den klassischen Symptomen der Gicht zählen wir weiter die Ablagerungen von harnsauren Salzen in manchen Geweben, u. zw handelt es sich hier in erster Linie um Ablagerungen von harnsauren Salzen in die Gewebe der Bindesubstanzreihe: also um Ablagerungen in den Knorpel, hyalinen und Netzknorpel, in lockeres Bindegewebe und straffes Bindegewebe. Diese Ablagerungen, an circumscripter Stelle geschehen, führen zu Reaktionen,

die wir als tumoröse Gebilde von Stecknadelknopf- bis zu Apfelgröße wahrnehmen können, die steinhart sind und die — daß ihr Inhalt eine kreidige Masse darstellt — als Tuffsteine, **Tophi arthritici,** schon seit alter Zeit bekannt werden. Solche Tophi können die Reste akuter Anfälle werden, indessen — und in der Mehrzahl — sich auch ohne diese in anfallsfreien Perioden der Gicht entwickeln. Gewöhnlich haben die Tophi ganz bestimmte Lokalisationen.

Tophi.

Am häufigsten finden sich kleine, stecknadelkopfgroße bis erbsengroße Knötchen, weißlich durch die Haut hindurchschimmernd, in der Haut der Ohrmuscheln zwischen Helix und Anthelix gelegen. Wir haben die Möglichkeit, diese kleinen Knötchen mit der sterilen Nadel anzustechen, den Inhalt herauszudrücken und auf der Porzellanschale durch vorsichtiges Erhitzen mit einem Tropfen Salpetersäure und danach mit Ammoniak (Murexidprobe) als Harnsäure zu erkennen. Nach unseren Beobachtungen haben wir unter 160 Fällen von Gicht diese Knötchen in 38 Fällen gefunden, häufig zu mehreren an einer Ohrmuschel, häufig auch an beiden Ohrmuscheln. Gewöhnlich liegen die Knötchen nur in der Haut, besonders dann, wenn sie am Rande der Helix gelegen sind; man kann aber auch Knötchen beobachten, die mit dem Knorpel verwachsen sind. Hält man ein Ohr im dunklen Zimmer gegen das Licht einer Lampe, so sieht man dann, daß die Ausdehnung des Knotens im Netzknorpel eine größere ist, als man bei der bloßen Inspektion erwarten sollte. Die Knötchen, die im übrigen nicht nur an der Helix und Anthelix, sondern auch im übrigen Teil der Ohrmuschel gelegen sein können, ja in selteneren Fällen sich sogar an den Ohrläppchen finden können, sind für gewöhnlich nicht schmerzhaft; ist der Knoten nicht mechanisch maltraitiert worden, so fehlt gewöhnlich auch eine entzündliche Injektion, wenn man mitunter auch an diesen Knoten einen roten Gefäßhof beobachten kann.

Gerade diese Knötchen haben eine große diagnostische Bedeutung; demonstrieren sie doch ad oculos die Harnsäureablagerungen, also die typisch-gichtische Materie, und finden sie sich doch auch in den Fällen, wo sich die typischen Gichtanfälle diagnostisch nicht einwandfrei vorfinden. Ja, manchmal gehen sie den Anfällen voran, wenngleich sie allerdings in der Mehrzahl der Fälle nicht aufzutreten pflegen, wenn die Gichtanfälle schon durch mehrere Jahre aufgetreten sind.

Die hohe diagnostische Bedeutung dieser Gichtknoten am Ohre ist zuerst von *Garrod* erkannt, und von späteren Autoren gebührend anerkannt worden. *Duckworth*[3] gibt unter 150 Gichtfällen an, 49mal diese Knötchen am Ohre beobachtet zu haben.

Hier sei nur noch auf die Verwechslungsmöglichkeit dieser Ohrmuscheltophi mit kleinen Atheromen hingewiesen. Es schützt davor in jedem Falle die Identifizierung der Harnsäure.

Neben diesen knötchenförmigen Ablagerungen in der Haut der Ohrmuscheln finden sich (sehr selten) noch derartige knötchenförmige Ablage-

rungen in der Haut der Fingerspitzen, in der Haut der Hohlhand, in der Haut des Gesichts, an den Nasenflügeln, Augenlidern etc. Da hier in vielen Fällen der Harnsäurenachweis bei den in der Literatur beschriebenen seltenen Lokalisationen gefehlt hat, so muß man wegen der Verwechslungsmöglichkeit mit Milien, kleinen Atheromen, die später verkalkt sind, hier eine gewisse Skepsis walten lassen, doch ist es keine Frage, daß sich gerade an den Händen in der Haut mitunter solche Knötchen, die auffallend weiß durch die Oberfläche der Haut durchschimmern, vorfinden. Allerdings besteht auch hier eine Verwechslungsmöglichkeit mit der sog. Kalkgicht, das sind Ablagerungen von Kalk (phosphorsaurer und kohlensaurer) in die Cutis an den Fingerspitzen, die oft recht schmerzhaft sind und nichts mit Gicht zu tun haben (s. *Wichmann*[14]).

Fig. 3.



Mononatriumuratbrei aus einem Tophus.

Praktisch viel wichtiger als diese seltenen cutanen Tophi sind die Tophi, die sich an das straffe Bindegewebe der **Gelenke** und der **Sehnen** halten.

Diese Gichtknoten, deren Sitz meist in der Umgebung der Gelenke ist, nehmen meist ihren Ausgangspunkt von akuten Gichtanfällen, indessen treten sie auch hier in den anfallsfreien Perioden auf, ohne jede Beziehung zu Anfällen, ja, es ereignet sich mitunter, daß ein Gichtanfall zunächst zu einer Inflammation eines Tophus führt und nach dem Anfall der Tophus (durch Resorption) verschwindet. Die Entwicklung dieser Tophi während der anfallsfreien Perioden geschieht fast stets schmerzlos, und die Entwicklung kann selbst bis zu größeren, etwa bohnengroßen Tophi in außerordentlich schneller Zeit erfolgen, z. B. innerhalb weniger Wochen oder Monate, ebenso wie man mitunter beobachten kann, wie sich die kleinen Tophi an den Ohrmuscheln innerhalb weniger Tage entwickeln können. Die Konsistenz der Tophi ist zunächst eine weiche, erst allmählich werden die Tophi härter, manchmal damit auch wieder kleiner; durch appositionelles Wachstum an verschiedenen Stellen

Fig. 1.

Fig. 2.

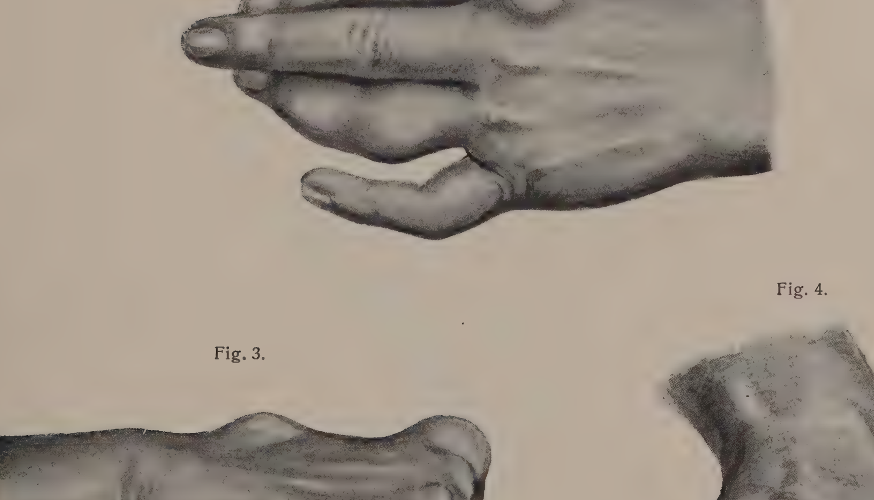


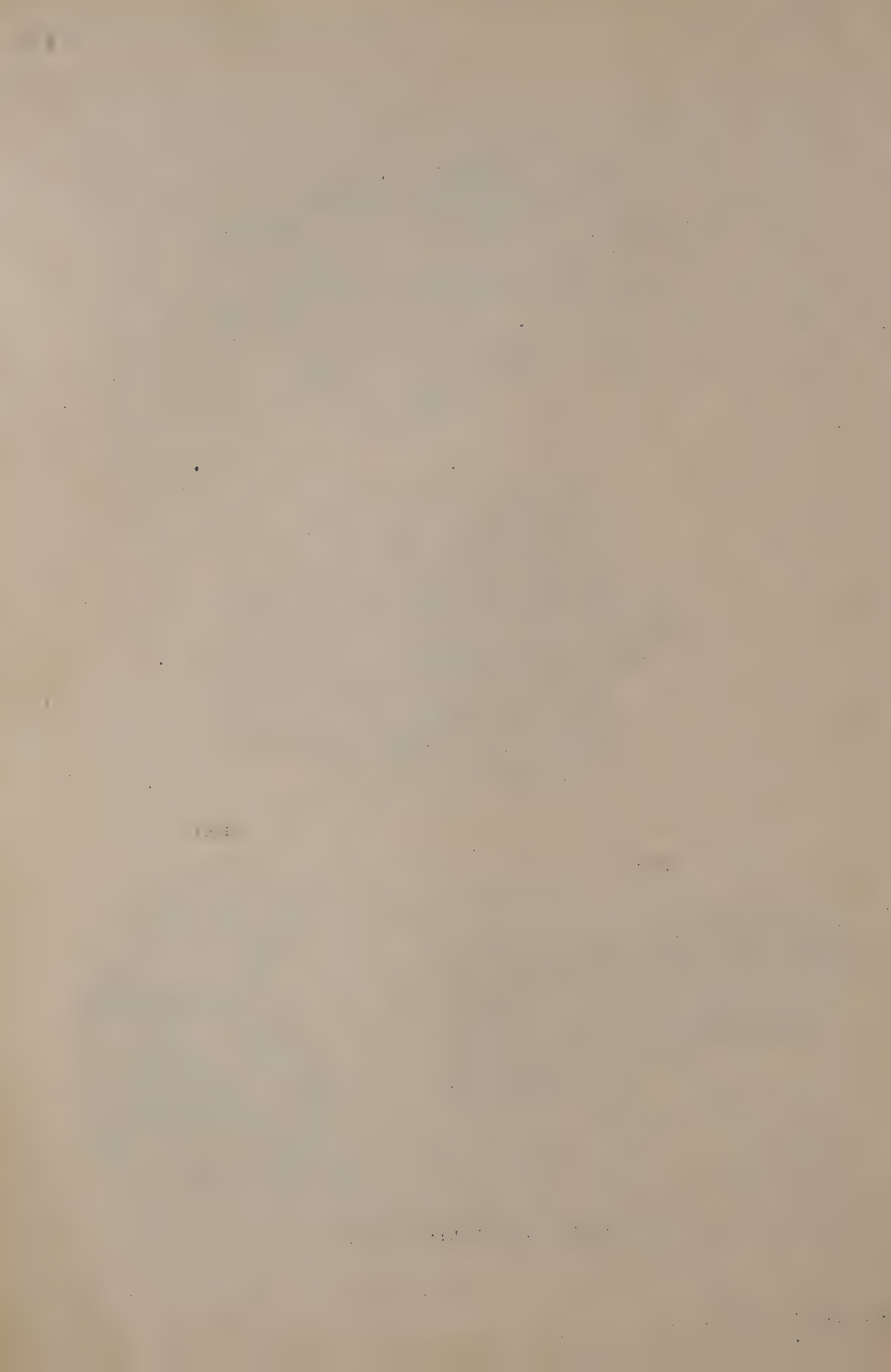
Fig. 3.

Fig. 4.



Typische Gichthände. (Aus der Literatur zusammengestellt.)

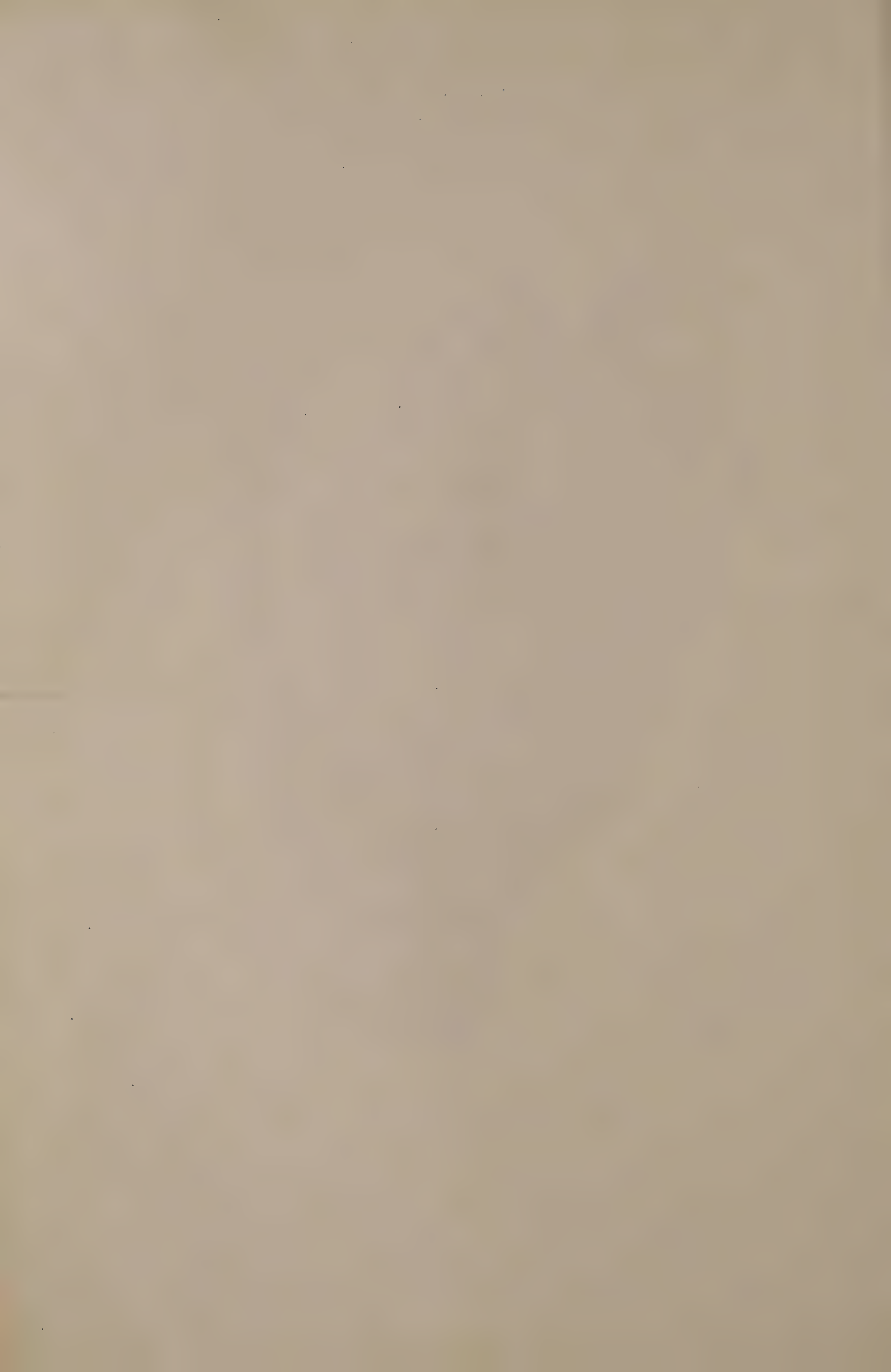
Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.





Typische Gichthand. (Eigene Beobachtung.)

lag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



kann ein Tophus auch eine höckerige Gestalt annehmen. Erweicht ein Tophus und wird ein erweichter Tophus künstlich eröffnet oder bricht nach außen durch, so findet man meist eine milchige Flüssigkeit oder bei bereits offenen Tophi am Grunde eine kreidige, weiche Masse, deren mikroskopisches Bild aus Nadeln von saurem, harnsaurem Natron besteht, wie nebenstehendes Bild zeigt (Fig. 3).

Fig. 4.



Inkrustierter Schleimbeutel im Oberarm.

Am häufigsten finden sich die Gichttophi in der Umgebung der Gelenke der Füße und Hände, u. zw. gehen dann hier die Tophi aus von dem periartikularen Bindegewebe; haben diese Tophi erst eine ansehnliche Größe erreicht, dann führen sie zu einer starken Difformität der Gelenke, ja z. B. einer Hand mit Difformierung der Hand- und Fingergelenke, wobei es gleichzeitig an den Stellen, wo man keine Tophi tasten kann, zu Verdickungen der Gelenke kommen kann. *Sydenham* verglich schon eine solche, durch Tophi entstellte Hand treffend mit einer Pastinakwurzel (vgl. die Abbildungen auf Tafel III und IV, ferner Fig. 6).

Ebenso wie der periartikuläre Bindegewebsapparat der Ausgangspunkt für die Entstehung der Tophi arthritici werden kann, so findet man auch ge-

Fig. 5.



Schleimbeutel, inkrustiert.

Fig. 6.



Gichthände.

wisse **Sehnen** und Sehnenscheiden oder wenigstens die Gegend ihrer Insertionen an die Knochen als Ausgangspunkt für die Entstehung von Tophi.

Entschiedene Lieblingsstellen sind die Achillessehne, die Sehnen der tiefen Fingerbeuger und ferner trifft man sie auch an der lateralen Seite der Mm. peronei (*Ebstein*).

Von besonderer diagnostischer Wichtigkeit sind die Inkrustationen der **Schleimbeutel,** mit Vorliebe der Schleimbeutel am Olecranon und der präpatellaren Schleimbeutel. Nicht nur, daß es sich in diesen Fällen um eine An-


Fig. 7.



Fig. 8.



Schleimbeutel, inkrustiert.

reicherung von Harnsäure im vermehrten Inhalt der Schleimbeutel mit chronisch-entzündlicher Verdickung der Schleimbeutelwand handelt, man kann oft starke, diffus oder unter dem Bilde einzelner Knoten inkrustierte Schleimbeutelwände tasten (Fig. 4, 5, 7 u. 8).

Genau so wie Hauttophi nach außen hin durchbrechen und ihr Inhalt vereitern kann, kann man auch Schleimbeuteleiterungen derartiger gichtischer Schleimbeutel beobachten, die oft genug zu einem Durchbruch in das Gelenk führen und chirurgische Intervention erfordern.

Von weiteren Lokalisationen gichtischer Uratdeposita unter dem Bilde der Tophi seien erwähnt Tophi in der **Muskulatur.** So beschrieb *Litten*[15] in der

umgebenden Muskulatur des Schildknorpels gichtische Herde; an der Dorsalseite des Oberschenkels sind von *Fauconneau-Dufresne*[61] Tophi beschrieben worden; wir selbst sahen nicht selten im M. cucullaris Tophi, ja halten diesen Muskel für eine Prädilektionsstelle solcher Herde, wobei man sich allerdings vor der Verwechslung rheumatischer Myositiden hüten muß (Blutuntersuchung s. w. u.).

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß man in seltenen Fällen auch gichtische Ablagerungen unter dem Bilde kleiner Knötchen in den Schleimhäuten antrifft, z. B. am weichen Gaumen (zitiert nach *Ebstein*).

Anhang: Die Bedeutung der Heberdenschen Knoten.

Mit der Gicht im eigentlichen Sinne nicht schlechtweg zu identifizieren sind die von *Heberden* als Nodi digitorum beschriebenen Knoten. Hier handelt es sich dann um echte Exostosen der phalangealen Gelenkenden, meist zwischen II. und III. Phalanx, die am häufigsten zwischen dem zweiten und fünften Dezennium, häufiger noch bei Frauen nach der Menopause, als bei Männern zu finden sind. Die Knoten sind ausgesprochen erblich. Fraglos findet man aber auch *Heberden*sche Knoten bei der echten Gicht. Die Differentialdiagnose dieser Knoten wird weiter unten ausführlich besprochen (s. die Figur auf Tafel V).

Die röntgenologisch nachweisbaren Gichtherde in den Gelenken und Knochen.

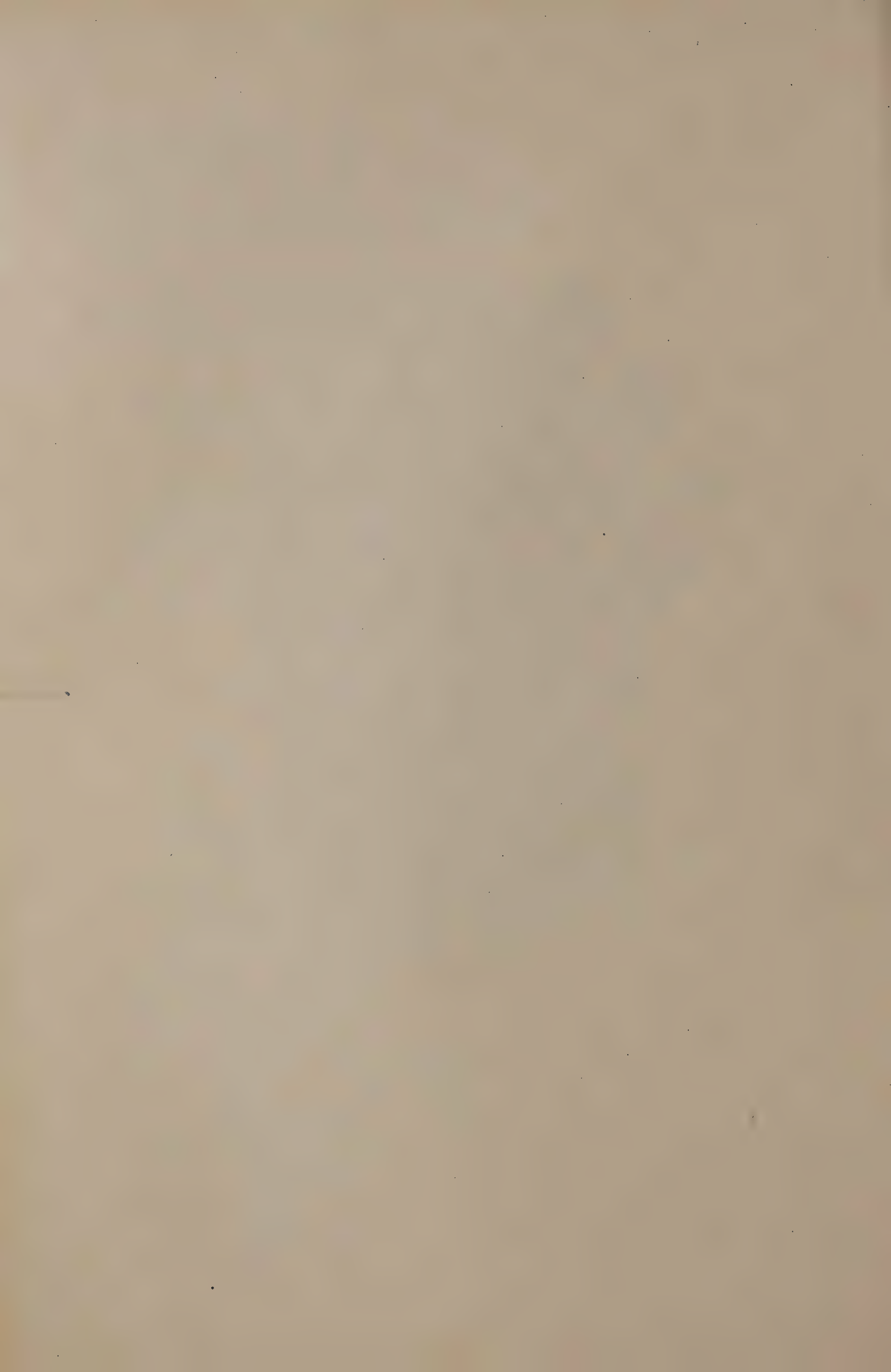
Dem akuten Gichtanfall und den Tophi als ein klassisches Gichtsymptom an die Seite zu stellen sind die röntgenologisch nachweisbaren Gichtherde in den Gelenkenden.

1896 demonstrierte *Huber*[17] einen Fall hochgradiger Gelenkgicht röntgenologisch, bei dem er, wie z. B. am Nagelgliede eines Fingers, drei übereinander geschobene, helle Kreisflächen, von dunklen Linien umsäumt, auffand; *Huber* deutete diese Kreise als das Bild bläschenförmiger Hohlräume, umschlossen von dünner Corticalis und gefüllt mit relativ durchlässigen, harnsauren Salzen. Ein Jahr später haben dann *Potain* und *Serbanesco*[18] auf jene hellen Flecke, von einem dunklen Rande umgeben, in den Phalangenenden und Metacarpalenden gichtischer Hände aufmerksam gemacht und sie als typisch für Gicht bezeichnet. Die hellen, für Röntgenlicht durchlässigen Partien sehen sie als Stellen an, wo im Knochen das Kalkphosphat durch Urate ersetzt ist. Den dunkleren Ring um diese hellen Flecke herum sehen sie als eine Verdichtung der Kalksalze an. Seitdem sind diese hellen Flecke vielfach bei Gicht beschrieben worden (cf. Literatur hierüber bei *Etel Drindberg*[19]), und nach unseren, in dieser Hinsicht sehr ausgedehnten, diagnostischen Erfahrungen können wir folgendes sagen. Diese auf dem Plattenoriginal hellen, sich vielfach zu mehreren nebeneinander in den distalen oder proximalen Enden der Phalangen, der Metatarsi und Metacarpi, oft auch, wenn auch seltener, im Radius



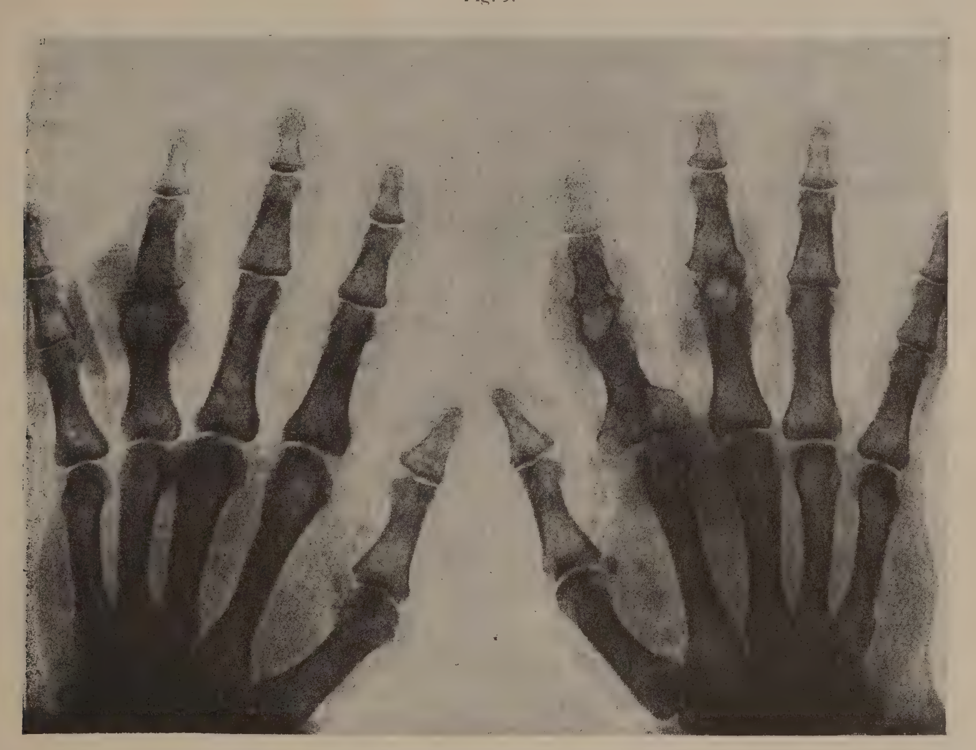
*Heberden*sche Knoten.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



oder der Ulna vorfindenden, von einem dunkleren Saum umgebenen Flecke, von der Größe einiger Millimeter bis zu der Größe eines Zentimeters im Durchschnitt, sind typisch für die Gicht und darauf zurückzuführen, daß hier eine Resorption von Kalksalzen aus der Knochensubstanz stattgefunden hat. Der akute Gichtanfall geht nicht nur mit einer Ablagerung von Harnsäure auf den Gelenkknorpel und in den Gelenkknorpel, sondern auch mit der Ablagerung von Mononatriumurat in den Knochen einher. Durchleuchtet man frisch befallene Gelenke, so nimmt man röntgenologisch zunächst noch keine derartigen

Fig. 9.



Gichthand (röntgenologisch).

Herde wahr, erst nach Tagen und Wochen bemerkt man das allmähliche Entstehen dieser Resorptionsherde, und von der Erfahrung ausgehend, daß allmählich die Resorption der Harnsäure aus den befallenen Gelenken und Knochenenden beginnt, muß man annehmen, daß mit der Resorption der Harnsäure auch eine Resorption des Kalkes stattgefunden hat. Die Feststellung dieser röntgenologisch nachweisbaren Resorptionsherde bedeutet für uns also den Nachweis einstiger (eventuell sogar noch vorhandener) Uratherde und kann auch nach Jahren noch immer als ein diagnostisch untrügliches Zeichen für Uratherde in der Knochensubstanz angesehen werden, da weder die primär chronische progressive Arthritis, noch der akute Gelenkrheumatismus, noch der chronisch sekundäre Gelenkrheumatismus ähnliche Manifestationen im Knochen aufweisen.

Einer Verwechslungsmöglichkeit muß allerdings gedacht werden: Bei der primär chronischen Arthritis destruens finden sich oft cystische Erweichungen der Ekchondrosen, bzw. Exostosen, die dann röntgenologisch vom Ungeübten verwechselt werden können. Die Lage dieser Cysten, die im übrigen mehrkammerig zu sein pflegen, schützt vor Verwechslung mit den im Knochen selbst gelegenen Herden.

Die Gichtgelenke und Gelenkdeformitäten bei der Gicht.

Es war schon oben (p. 4) erwähnt, daß sich bei der Gicht im akut entzündeten Gelenke, also im akuten Anfall, Uratniederschläge finden. Nicht jedes Gelenk, in dem sich Harnsäureablagerungen finden, braucht dabei entzündlich erkrankt zu sein; jedenfalls aber löst Inkrustation mit größerer Masse abgelagerter Urate eine akut und später eine chronisch entzündliche Veränderung der Gewebe aus. Man findet in solchen Gelenken makroskopisch kreidige und breiige, gipsartige, aus harnsaurem Natron und Kalk bestehende Beläge auf den Knorpeln und auf den Synovialhäuten, und in den Knorpeln, in der Intercellularsubstanz, wie Periost und Gelenkbändern, Einlagerungen weißer Körnchen. *Ebstein* macht noch besonders auf die an den freien Flächen der Gelenke sich krustenartig findenden gips- und kreideartigen Massen aufmerksam, die sich nach ihm in noch höherem Grade um das Gelenk herum finden können, teils äußerlich, teils innerlich auf den sehr gerötet erscheinenden Zotten der Synovialis. Die Ablagerungen im Knorpel können bis zum Knochen vordringen. Im Beginne der Uratablagerungen finden sich diese am meisten im Centrum des Knorpels und auf den prominentesten Teilen. Man findet bei der Untersuchung der Gelenke im übrigen oft auch in den tieferen Knorpelschichten Ablagerungen, und schon *Duckworth* hat hier die Ansicht ausgesprochen, daß in diesen Fällen die Ablagerungen vielleicht vom Knochen ausgegangen sind, eine Ansicht, die wir sehr stützen möchten auf Grund unserer röntgenologischen Erfahrungen, aus denen sich ergibt, daß in den meisten Fällen die Harnsäureablagerungen die epiphysären Knochen in weit höherem Maße beteiligen, als man es bisher angenommen hat.

Gewöhnlich führt Ablagerung von Harnsäure im Knorpel zu Nekrosen, aber man trifft doch auch Gelenke an, die intra vitam Sitz akuter Gichtentzündungen waren, und wo die Autopsie weder Harnsäure noch Zerstörungen nachweisen kann. In diesem Fall muß die Harnsäure sich nur auf die obersten Schichten des Knorpels niedergeschlagen haben und nach ihrer Resorption der nur oberflächlich geschädigte Knorpel wieder repariert worden sein.

Sind die Uratablagerungen nur von mäßiger Ausdehnung gewesen, so erscheint die Oberfläche des Knorpels wie ausgenagt, sind die Nekrosen des Knorpels ausgedehnter gewesen, so verschwindet oft der ganze Knorpel und es resultiert eine mit einem kreidigen Brei gefüllte knorpellose Gelenkhöhle. Wie sich im einzelnen die Gelenke hier verhalten, sei nach *Normann Moore*[20] berichtet, der 80 Fälle gichtischer Gelenkveränderungen studierte. Man kann

nach *Moore* oft in verschiedenen Gelenken Veränderungen vorfinden, während eines nur Urate aufzuweisen braucht; die harnsauren Ablagerungen halten ebenso wie die degenerativen Veränderungen in beiden Körperhälften meist eine gewisse Symmetrie ein. Ferner sind die Gelenke der Beine häufiger betroffen, als die der Arme; so können fast alle Gelenke der Beine betroffen sein, während die der Arme noch vollkommen frei sind. Am häufigsten zeigen sich die Metatarsophalangealgelenke der großen Zehe betroffen, häufiger noch als die Phalangealgelenke. Sehr selten sind Ablagerungen im Fußgelenk. Zehen und Kniegelenke weisen oft Ablagerungen auf, während die Fußgelenke sich frei zeigen; ein umgekehrtes Verhalten wurde nicht beobachtet. Bei Mitbeteiligung der Fußgelenke zeigten sich auch Uratablagerungen in den Beinen. Selten zeigte sich ein Betroffensein der Sternoclaviculargelenke und der Gelenke des Kehlkopfes.

Untersucht man die Synovialflüssigkeit befallener Gelenke, so trifft man oft in Gelenken mit stark destruierten Knorpeln keine eigentliche Synovia an, statt dessen einen breiigen, kreidigen Inhalt. Da, wo die Knorpel noch leidlich erhalten sind, kann sie vermehrt sein; gewöhnlich ist sie etwas fadenziehend, wenig trüb, von schwach saurer, manchmal auch schwach alkalischer Reaktion und läßt chemisch Harnsäure nachweisen. Besonders deutlich läßt sich die Harnsäure — selbst quantitativ — in den Gelenkergüssen gichtischer Kniegelenke nachweisen. Selbst bei sehr heftigen Entzündungsprozessen gichtischer Natur gewinnt die Synovia keinen rein eitrigen Charakter, sofern es sich nicht um eine Mischinfektion handelt.

Was die Ablagerung von Uraten in den Knochen anlangt, so sind diese häufiger, als man es nach den vorliegenden Untersuchungen der Literatur annehmen sollte. *Garrod*, der selbst viele Knochendurchschnitte anfertigte, fand unter vielen, selbst stark mit Harnsäure inkrustierten Knochen nur in zwei Fällen sehr geringe Spuren von Sodaurat; *S. Wilks*[21] (1881, Bd. 2, p. 938) gibt an, häufiger in Knochen gichtische Ablagerungen gesehen zu haben. *Virchow*[22], *Litten*[23] u. a. beschrieben gleichfalls Fälle von Ablagerungen der Urate im Knochen. Fraglos ist der Nachweis der Urate im Knochen technisch kein einfacher; dagegen aber demonstriert uns gerade das Röntgenbild an Gichthänden und -füßen das vielfache Vorhandensein von Gichtherden, die nach rein physikalischem Gesichtspunkte zwar zunächst nicht unmittelbar als Uratherde aufgefaßt werden können, sondern nur als Entkalkungsherde, die aber doch als eine Folge gichtischer Entzündung aufgefaßt werden müssen, da sie nach den Anfällen entstehen und die Folge der Uratablagerungen sind, da sich in ihnen noch, wie wir selbst durch eigene Erfahrung bestätigen können, häufig Harnsäure nachweisen läßt.

Vermißt man einmal in solchen älteren Herden, die dauernd röntgenologisch nachweisbar bleiben, später Harnsäure, so spricht das durchaus nicht gegen die gichtische Natur, so wenig wie der Umstand, daß in manchen Gelenken, die früher befallen waren, die Harn-

säure fehlen kann, da es sowohl während des Anfalles als auch nach dem Anfalle zu Harnsäureresorptionen kommt. Damit erklären sich die vielen negativen Harnsäurebefunde in früher erkrankten Gelenken, wie z. B. in dem klassischen Fall von *Cohnheim*[24] und die Diskussion der Frage ist überflüssig, ob ein gichtischer Gelenkanfall stets mit Ablagerung von Harnsäure einhergeht.

Wird ein Gelenk von einem gichtischen Anfalle betroffen, so pflegt es in den meisten Fällen nach Tagen und Wochen funktionell wieder hergestellt zu werden und oft läßt sich dann auch röntgenologisch kein Befund mehr erheben; auch wenn ein zweiter und dritter Anfall eintritt, ist eine derartige funktionelle Wiederherstellung durchaus möglich, ja es sind Fälle beschrieben, und man hat stets Gelegenheit, solche Fälle häufiger zu beobachten, wo Patienten von 10—20 Anfällen im Verlauf vieler Jahre befallen wurden, und wo wenigstens funktionell die Gelenke frei bleiben. Man wird allerdings in diesen Fällen anatomisch die Uratablagerungen in dem einen oder anderen Gelenke kaum vermissen, und auch röntgenologisch zeigen sich in sochen Fällen an den Hand- und Fußbildern die typischen Knochenherde.

In anderen Fällen kann aber schon ein einziger Anfall zur Schädigung des Gelenkes führen, nicht nur bis zur Einschränkung der Beweglichkeit, sondern direkt bis zur vollständigen Ankylose. Das sind dann Fälle, wo die Usur des Knorpels durch die Urate eine mehr minder hochgradige war, oder wo durch uratische Herde die Gelenkbänder inkrustiert und chronisch entzündlich verdickt wurden. Man findet dann die obenerwähnte, mit einer gipsartigen Masse gefüllte Gelenkhöhle, mit einer Erweiterung der Höhle, und wenn mehrere Gelenke erkrankt sind, z. B. an den Händen und Füßen, dann kommt es zu Erscheinungen, wie wir sie bei der chronischen primären, bzw. sekundären Arthritis finden. Da diese Dinge von großer differential-diagnostischer Wichtigkeit sind, werden wir ihre Genese weiter unten ausführlich besprechen. Hier möchten wir nur noch erwähnen, daß man bei vielen Fällen von Gicht, wenn es sich um starke Tophiablagerungen um die Gelenke herum, mit Vorliebe wieder die Gelenke der Hände und Füße, handelt, derartige Entstellungen findet, daß man z. B. die Hand, wie *Sydenham* es getan hat, mit einer Pastinakwurzel vergleichen kann. Man tastet leicht die oft steinharten Tophi und kann auch die kalkhaltigen Teile der Ablagerungen röntgenologisch gut zur Darstellung bringen. Diese Fälle begegnen keiner Schwierigkeit der Diagnostik, wohl aber die Fälle, bei denen wir außer knotigen Verdickungen an den Phalangen, die man zunächst als *Heberden*sche Knoten auffaßt, nur arthritische Veränderungen an den Fingern-, Zehen-, bzw. Hand- und Fußgelenken, auch Knie- und Ellenbogengelenken finden, die nicht einmal in charakteristischen Anfällen entstanden sind, sondern allmählich innerhalb weniger Jahre.

Wir haben es dann mit arthritischen Gelenkdeformitäten zu tun, und um diese gegenüber der Gicht analysieren zu können, ist es notwendig, hier auf die Formen chronischer Arthritis sicca kleinerer Gelenke einzugehen, zunächst nach anatomischen Gesichtspunkten.

Differentialdiagnose chronisch deformierender Gelenkveränderungen gegenüber der Gicht.

Es kommt hier in Frage zunächst die Arthritis adhaesiva, d. h. die Form, die wir hauptsächlich bei dem sekundär chronischen Gelenkrheumatismus, bzw. den rein infektiösen chronischen Gelenkentzündungen (gonorrhoischen, septischen etc.) antreffen; die wichtigsten Veränderungen, denen man hier begegnet, sind entzündlich verdickte Gelenkkapseln, Degeneration des Knorpels, und Substituierung dieses durch Bindegewebe. Auch die Synovialis wird in Bindegewebe verwandelt, das mit der fibrösen Kapsel, ja selbst mit den anliegenden Bändern und Sehnen verschmilzt. Die Recessus, überhaupt die Lichtung des Gelenkes obliterieren, durch bindegewebige Neubildung von der Spongiosa des Knochens aus kommt es oft zur fibrösen Obliteration, bzw. Ankylose. Durch den stärkeren Zug der Extensoren kommt es dabei an Zehen und Fingern zu Subluxationen (ulnare Deviation der Finger und Zehen), gleichfalls treten hier Muskelatrophien auf.

Ferner kommt hier in Frage die primär chronisch destruierende Arthritis, d. i. eine in erster Linie von der Synovia ausgehende produktive Erkrankung kleinerer Gelenke. Bei letzterer finden sich aber auch regressive Vorgänge, Atrophien der Knorpel und Knochen mit Usurierung der Knorpeloberfläche und Knochenoberfläche; wo der Knochen frei liegt, wird er abgeschliffen und sklerosiert. Von den Gelenkrändern entstehen Ekchondrosen, von dem Periost aus Exostosen. Letztere stellen die eigentlichen *Herberden*schen Knoten vor. Die Gelenkkapsel wird diffus verdickt, die Zotten können sich ferner vergrößern. Gelenkmäuse (abgesprengte Enchondrome und Osteome) nehmen gewöhnlich ihren Ausgang von der Gelenkkapsel. Kommt auch die Osteo-Arthritis deformans vorwiegend an Hüft- und Schultergelenken vor (es geht dann der Prozeß nur vom Knochen, bzw. Knorpel aus), so finden sich echte Arthritis deformans-Veränderungen auch an den kleinen Hand- und Fußgelenken, wobei der Prozeß sowohl von der Kapsel wie vom Knorpel ausgeht.

Bei den Gelenkdeformitäten der Gicht finden sich nun ebenfalls chronisch arthritische Veränderungen im Anschluß an die Uratablagerungen, deren Natur ähnlich den destruktiven Prozessen ist, wie wir sie bei der chronisch destruierenden Arthritis antreffen. Klinisch ist es unsere Aufgabe, diese einzelnen Veränderungen diagnostisch auseinanderzuhalten. Dazu sind wir, soweit die klinische Differentialdiagnose nicht ausreicht, mit Hilfe des Röntgenverfahrens und chemischer Analyse (Nachweis der Harnsäure im Blut etc.) im stande.

Wir können hier folgende gewissermaßen typische Bilder aufstellen: Bei der chronischen deformierenden Gicht der Hände und der Füße finden sich an den Gelenken der Finger häufig Ankylosen, oft ohne, manchmal mit Auftreibung oder Anschwellung der Gelenke. Fehlt die Geschwulst, so entsteht oft eine eigenartige winkelförmige Verdrehung der Phalangealgelenke, die nach

Garrod schon so typisch sein soll, daß sie einem geübten Auge auffällt (cf. Tafel III, Fig. 4). Sind tophische Ablagerungen vorhanden, so etwa wie in Fig. 1—3, Tafel III, so ist die Entstellung der Hand eine derartige, daß eine Differentialdiagnose anderer Formen der Arthritiden kaum in Frage kommt. Fehlen dagegen die Tophi, so ist die Abgrenzung gegenüber dem primär chronisch deformierenden Gelenkrheumatismus mit Sicherheit nur durch das Röntgenverfahren möglich.

In anderen Fällen wieder fehlt eine winklige Knickung der Gelenke, und man hat nur Verdickungen der Interphalangealgelenkenden im Sinne der *Herberden*schen Knoten, teilweise auch mit Ankylosen der Interphalangealgelenke mit geringer ulnarer, mitunter auch radialer Abweichung der distalen Phalangen. Auch hier ist die Differentialdiagnose nur möglich durch die Röntgenanalyse. Sie zeigt uns nämlich, daß es bei der Gicht, genau wie bei der Arthritis deformans, *Herberden*sche Knoten, d. h. Exostosen an den phalangealen Gelenkenden gibt, aber diese sind bei der Gicht, wenigstens zum Teil, erfüllt von jenen hellen, mit dunklem Saum umgebenen typischen Flecken, die in der Knochensubstanz liegen und bis in die Exostosen hereinragen. Aber nicht alle derartigen Exostosen tragen in solchen Fällen Herde, so daß wir sagen müssen, daß eben auch *Herberden*sche Knoten, genau so wie bei der Arthritis destruens, als integrierender Bestandteil gichtischer Gelenkveränderungen angesehen werden können, wie diese Exostosen sich vorwiegend immer in der Umgebung erkrankter Gelenke finden. Weiter grenzt sich der gichtische Prozeß differentialdiagnostisch meist leicht dadurch ab, daß die befallenen Gelenke durchaus nicht nur obliteriert sind, sondern zum Teil sogar weite Spalträume aufweisen, in die oft der usurierte Knorpel röntgenologisch nachweisbar hereinragt. Oft nimmt man auch fleckige Kapselstrukturen im Röntgenbilde wahr, wo man bei der Palpation keine Spur von Uratkrustationen abtasten kann. Sind die Gelenke ankylosiert, so sieht man röntgenologisch, im Gegensatz zur adhäsiven Arthritis, meist noch die ineinandergeschobenen Knorpelreste und nicht jene schlanken, geradlinigen, spongiosaähnlichen Verbindungen der Arthritis adhaesiva. Ein weiterer, oft allerdings nicht sehr deutlicher Unterschied zur Abgrenzung des Gichtprozesses von der Arthritis adhaesiva ist noch in dem Umstande gegeben, daß bei letzterer die Phalangen meist in toto decalciniert werden, also röntgenstrahlendurchlässiger werden, während bei der Gicht die Decalcinierung fleckweise entsteht. Ebenfalls fehlt gewöhnlich die Atrophie der Endphalangen (Haut, Nägel, Knochen), die man beim chronisch sekundären Gelenkrheumatismus mitunter antrifft.

Differentialdiagnostisch leicht abgrenzbar ist überhaupt gegenüber der chronisch deformierenden Gicht die Arthritis adhaesiva (sekundär chronischer Gelenkrheumatismus) der Hände und Füße. Man findet nämlich bei dieser zwar auch Ankylosen, auf der anderen Seite auch vielfach Subluxationen mit gleichmäßiger ulnarer Deviation der Zehen und Finger; die Gelenkkapseln erscheinen oft auch verdickt, die Mm. interossei atrophisch, vielfach sind fibrilläre Zuckungen vorhanden. *Herberden*sche Knoten fehlen aber vollständig. Die



Primär chronisch destruierende Arthritis.

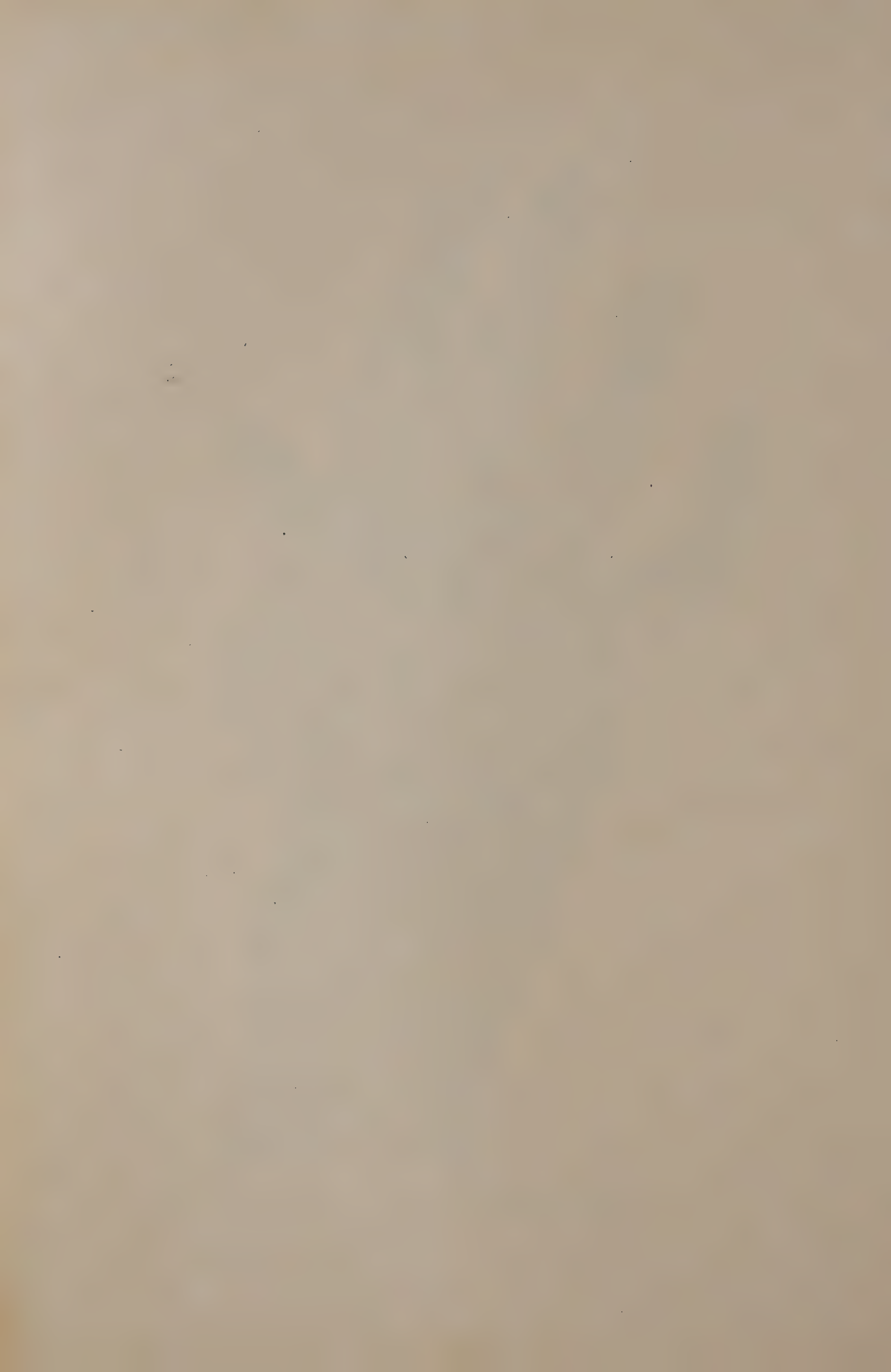
Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.





Primär chronisch destruierende Arthritis.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.





Gichthand ohne Tophi, ähnlich der primär chronisch destruierenden Arthritis.

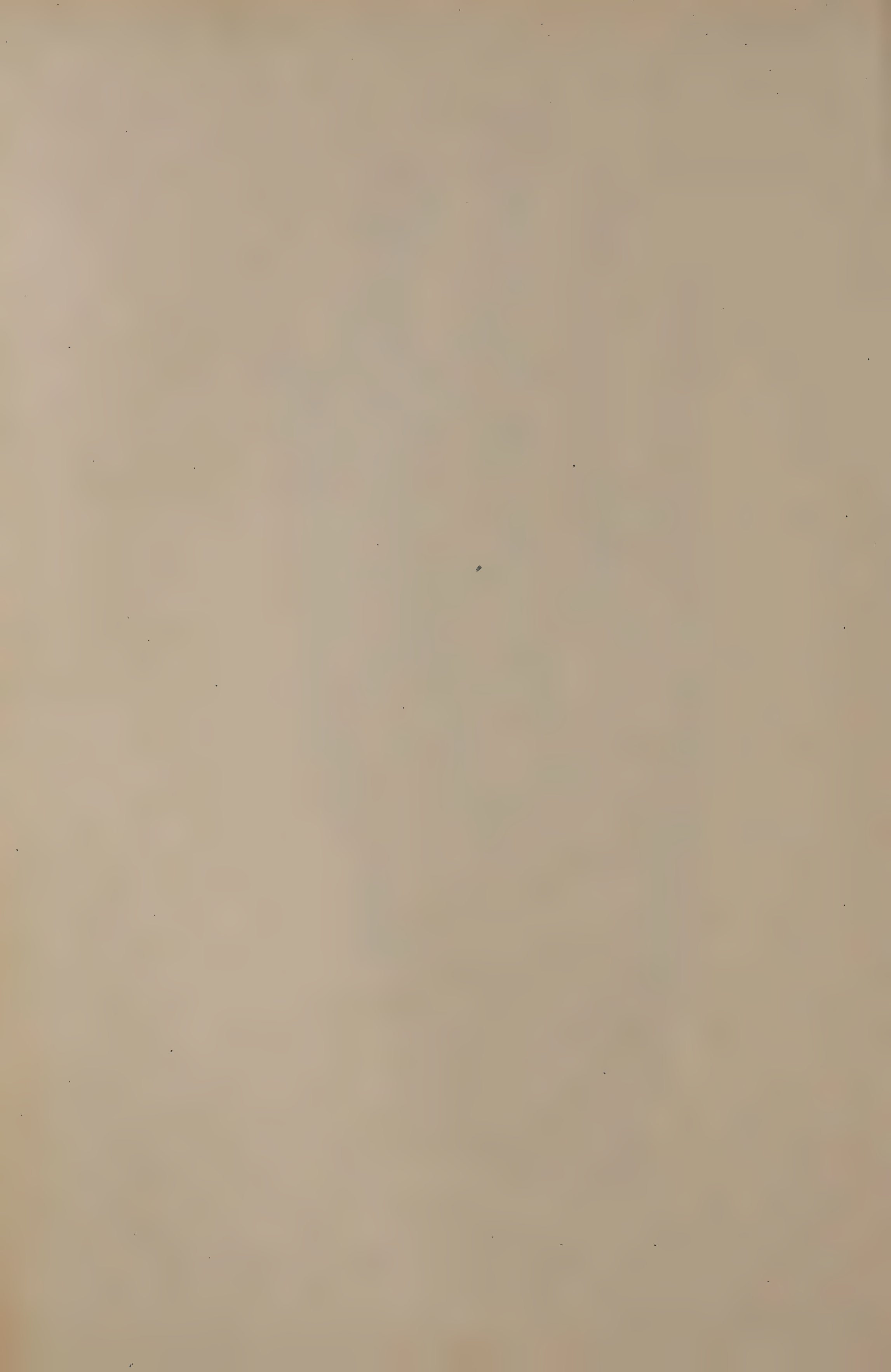
Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.





Sekundär chronisch rheumatische Arthritis mit Atrophien der 2—4 Finger von der Mittelphalange ab.

erlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Ankylosen in den Gelenken bieten ferner jene spongiosastrukturähnlichen Übergänge, wie wir sie oben geschildert haben. Die Phalangen erscheinen atrophisch, in toto decalciniert, fleckweise Herde mit dunklem Saum fehlen. (Um diese Verhältnisse ad oculos demonstrieren zu können, stellen wir hier typische Gichthände typischen Händen von primär chronischer destruierender (deformierender) Arthritis und sekundär chronischem Gelenkrheumatismus gegenüber (cf. Tafel III—IX).

Die Unterscheidung der Prozesse an den Handgelenken und Fußgelenken ist klinisch — wenn man von anderen semiologischen Zeichen zunächst absieht — nicht immer leicht; die vollständigen Ankylosen trifft man sowohl bei der Gicht als auch bei der adhäsiven wie destruierenden Arthritis an; doch sind letztere röntgenologisch dann durch jene fibröse, bzw. osteoide, gleichmäßige Verlötung der Gelenke gezeichnet, während die Ankylosen bei der Gicht große Unregelmäßigkeiten mit dunkleren Herden aufweisen. Manchmal findet man sogar zwischen vereinzelten Gelenken erweiterte Spalten mit usuriertem Knorpel, bzw. Knochen.

Die Ellbogengelenke, wenn sie chronisch gichtisch erkrankt sind, lassen sich gewöhnlich weniger röntgenologisch als klinisch differenzieren. Abgesehen von einer mehr weniger ausgesprochenen Bewegungsbeschränkung ist das Typischeste für die Gicht das Befallensein der Schleimbeutel am Oberarm, manchmal mit röntgenologisch nachweisbarer Inkrustation. An den Kniegelenken sind im akuten Anfalle charakteristisch, abgesehen von der Schwellung der Kapseln und Weichteile, die Ergüsse in den Gelenken, später im chronischen Stadium die präpatellaren Schleimbeutel, Verdickungen der Kapseln und bei einer oft fehlenden Bewegungsbeschränkung außerordentlich feines Knirschen im Gelenke bei aufgelegter Hand, das *Magnus-Levy* in der Feinheit mit dem Knisterrasseln vergleicht. Es rührt in der Tat, wie wir beobachten konnten, von Harnsäureablagerungen her und ist fast typisch für die Gicht; jedenfalls pflegt bei der chronischen adhäsiven Arthritis das Crepitieren viel gröber zu sein und die Schleimbeutelverdickungen zu fehlen.

Was schließlich die Veränderungen an den Hüftgelenken wie an den Schultergelenken bei der chronischen deformierenden Gicht anlangt, so sind wir nicht in der Lage, hier charakteristische Unterscheidungsmerkmale, besonders der chronischen ulcerösen Arthritis gegenüber anzugeben. Die klinische Analyse des ganzen Falles wird wohl jeweils gestatten, hier die Gelenkerkrankung als gichtisch oder nichtgichtisch anzusehen.

Nur ein Wort müssen wir noch über die Veränderungen der Wirbelsäule bei der Gicht sagen. Es gibt zweifellos Fälle von Uratablagerungen der Wirbelsäule; ob aber die von *Karl Braun*[25] ausgesprochene Ansicht stimmt, daß es eine der wahren Gicht zugehörige Form von Spondylitis deformans gibt, möchten wir nicht ohneweiters zustimmen. Sicherlich aber gibt es gichtische Wirbelerkrankungen (Spondylarthritis uratica), wenn auch nicht über die ganze Wirbelsäule ausgedehnt, und das Krachen der Halswirbel bei

Bewegungen des Kopfes Gichtischer ist gar nicht so selten, ja, wird von manchen (*Goldscheider*[26]) sogar als ein Gichtsymptom angesehen.

Über das mikroskopische Verhalten der Uratherde wird weiter unten berichtet werden (s. p. 182).

Die Gichtherde in den Nieren und das anatomische Verhalten der Nieren bei der Gicht.

Die Tatsache, daß man anatomisch in chronisch-entzündlich veränderten Nieren Uratherde auffindet, hat zur Aufstellung der „Gichtniere" geführt, ja, hat dazu geführt, daß man der sog. Gelenkgicht eine Nierengicht gegenüberstellt (*Ebstein*). Die Gelenkgicht stellt den symptomatischen Ausdruck dar der Reaktion der Gelenke gegenüber den in ihnen abgelagerten Uraten und geht eben unter dem Bilde akuter Anfälle mit deutlichen klinischen Manifestationen einher. Bei der primären Nierengicht ist nach *Ebstein* die Nierenaffektion, die durch die Harnsäure oder eine andere Noxe bedingt ist, das Primäre; die ihr zu grunde liegende Nierenerkrankung soll am häufigsten die mit Uratherden versehene Gichtniere, die Nephritis uratica, sein, ohne daß dabei oft der Knorpel oder ein anderes Organ beteiligt ist.

Die Nierengicht und die Gichtniere haben schon in der Literatur viel Verwirrung angestiftet, seitdem man seit *Garrod* einerseits die Ausscheidungsrolle der Nieren für Harnsäure und anderseits die Uratdeposita in erkrankten Nieren im Bilde der Gicht berücksichtigt hat.

Stellt man sich auf den durchaus berechtigten Standpunkt, daß alles, was im Organismus aus dem Blute, bzw. den Säften als Urat ausfällt, gichtisch ist, und alles, was aus dem Harn ausfällt, als nichtgichtisch anzusehen ist, sondern in das Kapitel der Steindiathesen (Uraturien) gehört, so wird man a limine alle Uratherde in den Nieren als nichtgichtisch bezeichnen müssen, die in den Lumina der Sammelröhren entstanden sind.

Solche Harnsäureablagerungen sind die Harnsäureinfarkte bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche, oft auch bei älteren Kindern im Fieber und selbst bei Erwachsenen bei Leukämie sich findend, die in Ablagerungen von Ammonuraten in den Sammelröhren und Ductus papillares bestehen.

Nach *Aschoff*[27] werden die harnsauren Salze zum Teil gelöst, zum Teil in Form sichtbarer Knötchen von den Epithelien der Tubuli contorti secerniert. Bei reichlicher Harnsäureausscheidung können die Epithelien dabei absterben und völlig mit harnsauren Salzen inkrustiert werden.

Dagegen muß man die bei Erwachsenen sich findenden Uratablagerungen, nach *Aschoff* bestehend in kreideweißen, unregelmäßigen, wie Spritzer eines Tuschpinsels über die Schnittfläche der Marksubstanz ausgestreuten Stippchen, als gichtisch ansehen. Es handelt sich dabei mikroskopisch um Krystalle harn-

saurer Salze in Gestalt fächerförmig angeordneter langer Tafeln und Nadeln des rhombischen Systems. Die Spitze des Fächers weist so gut wie stets in die Richtung des Harnstromes. Das ganze krystallinische Material liegt in einer nekrotischen Masse, als deren Achse vielfach ein untergegangenes Harnkanälchen gefunden werden kann. Der nekrotische Herd entspricht durchaus der Ausbreitung der Krystalle. Die Nekrose entsteht sekundär durch Auskrystallisieren der in der Marksubstanz übersättigten Lösung im Lumen eines Harnkanälchens, wobei die Grenzen des Harnkanälchens sehr bald überschritten werden. Um das krystallinische Material entwickeln sich, falls keine spätere Lösung eintritt, Fremdkörperriesenzellen. Das Ausfallen der Urate in den Nieren kann zu Inaktivitätsatrophien der zugehörigen Harnkanälchen führen und so zu Schrumpfungsprozessen in den Nieren, es kann auch bedingt sein durch Störung der Nierenfunktion in primär entzündlich erkrankten Partien der Niere (*Aschoff*).

Diese Uratherde, die aus Mononatriumurat bestehen, sind zunächst subepithelial hinter den Tubuli contorti aus dem Blut ausgefallen, durchbrechen dann diese, werden von dem Urinstrom vorwärts getrieben und verstopfen dann die Markkegel. Da sie als gichtische Harnsäureinfarkte nur gewisse Teile der Nieren außer Funktion setzen, andere aber vollständig intakt lassen, so ist es verständlich, daß eine solche Gichtniere oft vollständig symptomlos verlaufen kann.

Manchmal mag sie allerdings den Anlaß geben zum Auftreten von Albuminurien, Nierenkoliken und Nierenblutungen, wie zur Urikolithiasis, ferner das Vorstadium der gichtischen Schrumpfniere sein.

Diejenigen Nieren, in denen sich jene gichtischen Ablagerungen befinden, bezeichnen wir als Gichtnieren (nicht wie *Ebstein* als Nierengicht). Wie steht es nun mit der Möglichkeit, diese Gichtniere zu diagnostizieren?

Die meisten Fälle von Gicht, die man beobachtet, gehen ohne Ausscheidung von Eiweiß im Harn oder einem nephritischen Harnsediment einher. Unter 92 Fällen von sicherer Gicht fanden wir nach Aufzeichnungen nur 5 Fälle von stärkerer Albuminurie (über 0·5‰) mit nephritischem Sediment; 11 Fälle zeigten im Harn leichte albuminöse Trübung, davon boten einige (5) wieder geringe Ausscheidung hyaliner und granulierter Cylinder mit einigen Epithelien und Leukocyten dar. Fraglos sind im Beginne der Gicht und bei den meisten Gichtikern die Nieren gesund, erst im Laufe der Jahre können sich Veränderungen an den Nieren einstellen, indem eine leichte Albuminurie und geringgradige Cylindrurie auftritt, doch sind das dann Erscheinungen, die sowohl klinisch bezüglich des Circulationsapparates (Blutdruck, Herz, Arterien) als auch funktionell hinsichtlich der Ausscheidungsfähigkeit der Harnschlacken nicht ins Gewicht fallen. Bedenkt man, daß ätiologische Faktoren, wie Alkohol, Surménage sich vielfach bei der Gicht finden, so ist man noch nicht einmal berechtigt, ohneweiters renale Veränderungen leichteren Grades auf die Gicht zu beziehen, wenngleich solche Beziehungen nicht ausgeschlossen

sind. Bei Sektionen älterer Gichtiker kann man häufig genug arteriosklerotische Nierenatrophien, oft mit wenigen Harnsäureinfarkten finden, sog. arteriosklerotische Schrumpfnieren, bei denen aber das Herz unbeteiligt bleibt, bei denen die Sklerose der Aorta bis in die Nierenarterien fortgekrochen ist, und bei denen die Niere eben durch eine Arteriosklerose kleiner Arterien herdweise geschrumpft ist, gewöhnlich mit hyaliner Degeneration der Glomeruli und einer Atrophie der Harnkanälchen. Aber diese arteriosklerotischen Nierenschrumpfungen machen sich klinisch kaum bemerkbar, da stets noch genügend funktionstüchtiges Gewebe vorhanden ist; sie sind auch durchaus nichts für die Gicht Charakteristisches. Inwieweit eine mehr minder hochgradige Albuminurie, bzw. Cylindrurie bei Gichtikern auf das eventuelle Vorhandensein einer Gichtniere zurückzuführen ist, entzieht sich klinisch vollständig unserer Beurteilung.

Dagegen gibt es eine **genuine Schrumpfniere**, die in jungen Jahren beginnend, auf alkoholischer oder saturninischer Basis, vielleicht auch noch durch andere Einflüsse entsteht und die zu einer krankhaften Empfindsamkeit der Niere mit Verminderung ihrer Funktion führt. Diese Granularatrophie der Niere führt oft zur Retention von Harnsäure im Körper und sekundär zu Ablagerungen von Uraten mit und ohne entzündliche Erscheinungen in den Gelenken. Wegen der Wichtigkeit dieser Schrumpfniere müssen wir näher auf diese eingehen.

Wir zitieren hier bezüglich der anatomischen Details die Ausführungen *Aschoffs*. Nach *Aschoff* ist in reinen Fällen der Befund ein typischer. Die Niere ist stark verkleinert, die Kapsel schwer abziehbar. Die Oberfläche ist ziemlich gleichmäßig und grob granuliert, doch finden sich neben den groben auch feinere Granula. Die Granula pflegen von heller, oft gelblicher Farbe zu sein, das Zwischengewebe mehr von rötlicher Färbung. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde besonders, die Marksubstanz weniger stark verschmälert. Den Granula entsprechen hellere Streifen der Rinde. Die Zeichnung der Rinde ist ganz verwischt. Die Konsistenz der Niere ist sehr zäh, lederartig. Die Gefäße der Niere sind oft verdickt und klaffen. Das Wesentlichste dieser Nieren, die ganz von feinen Narben durchzogen sind, sind Veränderungen der kleineren Gefäße, besonders der Vasa afferentia, die schon in frühen Stadien, wenn noch keine Schrumpfung eingetreten ist, typische arteriosklerotische Veränderungen zeigen. Die unter starker Verfettung eintretende Quellung der Intima führt zum Verschluß der Gefäße und zum allmählichen Kollaps oder allmählicher Nekrose der Glomeruli. Daran schließen sich die Kanälchenatrophien, reaktiven Prozesse am Bindegewebe etc. Im Gegensatz zur arteriosklerotischen Schrumpfniere handelt es sich um eine primäre Erkrankung der kleinen Nierengefäße, ohne gleichzeitige Arteriosklerose der Aorta. Dagegen können im Gehirn, in der Retina, im Pankreas u. s. w. ähnliche Veränderungen kleinster Arterien bestehen, wie in den Nieren. Die hochgradige Verengung der kleinen Nierengefäße erschwert die Durchblutung, weshalb, um die Blutströmung in den

Glomeruli aufrecht zu erhalten, das Blut unter höherem Druck in das Nierengefäßsystem eingeführt werden muß. Dieser Druck muß um so höher steigen, je mehr Glomeruli allmählich veröden, da die Durchströmung der noch erhaltenen Teile des Filters immer stärker beschleunigt werden muß, soll die Ausführung der Abfallsprodukte des Stoffwechsels durch die Nieren in genügender Weise gesichert ein. Die Folge ist ein dauernd erhöhter Blutdruck und eine starke Hypertrophie des Herzens, wie sie so ausgeprägt und gesetzmäßig bei keiner anderen Form der chronischen Nierenleiden gefunden wird.

Man findet nun einmal klinisch im Verlaufe einer Schrumpfnierenerkrankung mitunter Gichtattacken, d. h. typische Gelenkanfälle, die, wie weiter unten noch (s. p. 202) auseinanderzusetzen sein wird, auf die renale Harnsäureretention zurückzuführen sind, und ferner lassen sich in den Gelenken an Schrumpfniere Gestorbener in dem größten Teil der Fälle Uratablagerungen nachweisen. So fanden *Ord* und *Greenfield*[28] bei zwei Drittel ihrer Kranken mit Schrumpfniere Gicht des Zehengelenkes. Von 96 Fällen waren nur bei 8 oder 9 die Gelenke vollkommen frei. *Normann Moore*[29] fand unter 49 Fällen von interstitieller Nephritis bei Männern in 22 Fällen uratische Ablagerungen. Bei *Luff*[30] finden sich unter 77 Fällen von Schrumpfniere 41mal Uratablagerungen in den Gelenken, und nur 10 dieser Fälle hatten an Gelenkattacken gelitten.

Diese vielfachen Uratbefunde in den Gelenken Schrumpfnierenkranker hat einen dänischen Autor, *Levison*[31], zur Annahme verleitet, daß der Mechanismus einer jeden Gicht in einer Schrumpfnierenerkrankung beruhe. Diese Ansicht kann natürlich heute ohneweiters zurückgewiesen werden, da man ja die meisten Gichtiker mit klinisch intakten oder nur wenig geschädigten Nieren antrifft, dagegen kann man aber häufiger die Beobachtung machen, daß sich bei Gichtikern im Laufe der Jahre Symptome einer Schrumpfnierenerkrankung hinzugesellen. Das heißt, ebenso wie die Schrumpfniere zu Harnsäureretentionen mit gichtischen Gelenksymptomen hinneigt, ebenso besteht bei der Gelenkgicht im Laufe der Jahre eine Tendenz zur Ausbildung einer genuinen Schrumpfniere. Nach unseren Beobachtungen sind das allerdings meist Fälle, wo Alkoholismus, Saturnismus eine gewisse ätiologische Rolle mitspielen, aber man beobachtet doch auch andere Fälle, die, zur Zeit der ersten Anfälle noch ohne jede Schrumpfnierensymptome und ohne jede Blutdrucksteigerung, im Laufe der Jahre zu ihrer Gicht die typischen Schrumpfnierensymptome mit Polyurie, niedrigem specifischen Gewicht, hohem Blutdruck, Herzhypertrophie hinzubekommen und schließlich an ihrer Schrumpfniere oder den Folgen des hohen Blutdruckes eingehen. In solchen Fällen, wo jede andere Ätiologie fehlt, wird man dann geneigt, eine gichtische Ätiologie der Schrumpfniere anzuerkennen, wobei man sich die wohl nicht unberechtigte Vorstellung machen kann, daß gerade die Harnsäure eine schädigende Wirkung auf die kleineren Blutgefäße der Niere ausübt.

Die Auffassung *Levisons*, daß nur genuine Schrumpfnierenerkrankungen zu Harnsäureretentionen und Uratablagerungen führen, ist übrigens auch für

den speciellen Fall der Nierengicht zu eng gefaßt, da man auch chronische parenchymatöse Nephritiden, bzw. die sekundären Schrumpfnieren mit Uratherden beobachtet hat. Ja man hat sogar bei dem Amyloid der Nieren Gicht beobachtet; die Ansicht *Littens*[32] indessen, daß hier die Amyloiddegeneration abhängig von der Gicht ist, weisen wir mit *Ebstein* zurück (cf. auch p. 216).

Anhang: Beziehungen der Nephrolithiasis und Gicht.

Man hat von altersher Beziehungen zwischen Gicht und Nierensteinen angenommen. So schreibt schon Erasmus an Thomas Morus: „Du hast Nierensteine und ich die Gicht; wir haben zwei Schwestern geheiratet.“ *Sydenham* litt selbst an Gicht und Nierensteinen; *Garrod* räumt auch der Gicht Beziehungen zu den Nierensteinen ein. „Nimmt die Ablagerung (von Harnsäure) in den Harnröhrchen Platz, so führt sie zur Bildung von Grieß und rudimentären Harnsteinen, lokalisiert sie sich in den Zwischengeweben zwischen den Harnröhrchen, dann führt sie zur Albuminurie.“

Man hat im allgemeinen später gegen die Beziehungen zwischen Nephrolithiasis und Gicht Einwendungen gemacht; vor allen Dingen die, daß das Ausfallen der Harnsäure aus dem Blute einen anderen Vorgang bedeute, als das Ausfallen der Urate in den Harnwegen, Einwendungen, die auch absolut berechtigt sind. Bedenkt man indessen, daß sich auch bei der Gicht Uratdeposita subephithelial in der Rinde der Nieren finden, diese die Tubuli contorti durchbrechen und in die Markkegel fortgeschwemmt werden, so ist es verständlich, daß sich aus solchen Nierenherden schließlich in dem Nierenbecken Uratsteine entwickeln.

Die Beobachtung von Nierensteinen bei Nierenkranken ist darum auch durchaus nichts so Seltenes. Ich selbst fand unter 50 Fällen von Gicht 6mal Nierensteine (im übrigen sei hier darauf aufmerksam gemacht, daß bei der modernen Atophantherapie gerade in jenen Fällen n a c h Atophan Nierenkoliken auftreten, wo zum mindesten der Verdacht auf Nephrolithiasis besteht).

Es ist schwer, ein statistisches Verhältnis zwischen Gicht und Nephrolithiasis anzugeben (das liegt zum Teil auch schon daran, daß es sich in manchen Fällen um ausgeprägte Nierensteine, in anderen Fällen nur um sog. Nierengrieß handelt). Während z. B. in 80 Sektionsfällen *Norman Moore* keinen einzigen Fall von Nephrolithiasis findet, beobachtet anderseits *Lecorché*[33] unter 150 Gichtfällen 48 mit Nierenkoliken. Jedenfalls aber lassen sich die Beziehungen zwischen Gicht und Nephrolithiasis schon darum nicht von der Hand weisen, weil neben der Möglichkeit der Steinbildung aus den Uratherden der Niere eine zweite Möglichkeit besteht, auf die schon *Levison*[31] aufmerksam gemacht hat, der nur dann Uratablagerung in den Gelenken fand, wenn Konkremente in den Nieren d o p p e l s e i t i g waren und zu einer Atrophie der Rinde geführt haben. Daraus ergibt sich, daß eben nicht nur Harnsäuresteine, sondern auch andere Steine eine Beziehung zur Gicht haben, insofern diese eine Erkrankung der Nieren mit Funktionsschwäche und infolgedessen eine Nierengicht verursachen.

Die klinischen Erscheinungen der Nephrolithiasis bei Gicht, die man häufig auch als Gichtmetastasen bezeichnet, unterscheiden sich in nichts von den klinischen Nierenkoliken. Es ist aber nicht zu vergessen, daß auch Nierenkoliken wohl auftreten mögen in Fällen, wo sich nur uratische Gichtablagerungen in den Nieren finden, ohne daß sie notwendigerweise zu Steinbildung im Nierenbecken führen. Es sind vielleicht auch hier manche Fälle von Nierenblutungen mit Kolik auf jene Bildung der Uratdeposita zu beziehen, besonders dann, wenn die Nierenblutung sich ohne jedes Zeichen einer Nephritis oder ohne nachweisbare Steine vorfindet. Nierenblutungen treten im übrigen bei Gichtikern auch auf, wenn es sich um eine ausgesprochene nachweisliche Nephrolithiasis handelt, gewöhnlich mit schweren Kolikanfällen einhergehend und schließlich findet man in selteneren Fällen auch Nierenblutungen ohne jede Steinbildung bei Nierengicht, d. h. bei ausgesprochener typischer Nephritis. (Über die Form der Harnsäureausscheidung im Harn und über die zur Urikolithiasis führenden Verhältnisse siehe das Kapitel Uratsteindiathese von *Lichtwitz* in diesem Bande.

Es müssen hier nun noch Erwähnung finden die **pyelitischen** und **cystitischen Katarrhe** im Gefolge gichtischer Nephrolithiasis, die wohl meist Folgen sekundärer Infektion sind, bzw. Reizungskatarrhe darstellen. Andere Erscheinungen seitens der Harnwege, vor allen Dingen die sog. Cystitis und Urethritis arthritica, letztere unter dem Ausdruck „gichtischer Tripper“ bekannt, sind schwerer mit der Gicht in Einklang zu bringen, wenngleich Fälle beschrieben wurden, in denen sich die Urethritis und Cystitis unmittelbar vor dem Eintreten der Gichtanfälle verschlimmerten. Es mag das indessen dadurch bedingt sein, daß sich unmittelbar vor dem Eintreten der Gichtanfälle die Harnmenge vermindert und daß der so stärker konzentrierte Harn die Schleimhaut der Blase und Urethra in erhöhtem Grade reizte. *Minkowski* hält im übrigen bei diesen Fällen durchaus nicht die Möglichkeit für ausgeschlossen, daß in früherer Zeit eine Gonorrhöe der Vorläufer dieser Entzündung gewesen sei. Dann seien noch gichtische Lokalisationen im **Penis**, so Gichtknoten im Corpus cavernosum, ferner Lymphangitis am Dorsum penis, fibröse Indurationen im Corpus cavernosum penis erwähnt, die indessen alle nur seltene Befunde darstellen. Dagegen finden sich in der Literatur häufiger Erwähnungen **gichtischer Orchitis** und **Epididymitis**. Die Berechtigung, solche Fälle als gichtisch anzusehen, sehen die Autoren meist in der Abhängigkeit von Gichtanfällen. Wir selbst beobachteten ebenfalls (wie *Ebstein*) eine Hydrocele testis bei einem Patienten im Anschlusse an eine Gichtattacke. Uratdeposita in den Hoden wurden von *Guyot*[34] und *Tower*[35] beobachtet. Die Beziehungen der Gicht zur **Prostata,** auf die *Scudamore*[36] aufmerksam macht, schweben völlig in der Luft, ebensowenig sind wir im stande, Beziehungen der Gicht zu Affektionen weiblicher Genitalorgane anzugeben. Die hierüber in der Literatur vorliegenden Berichte, die Menorrhagien, Leukorrhöen, Pruritus vulvae u. a. als Folge der Gicht ansehen, entbehren jeglicher Begründung.

Verdauungstractus.

Klinisch im Vordergrund, vor allen Dingen als Vorboten der Anfälle, stehen Störungen seitens des Verdauungstractus. Wenn wir auch nicht immer hier etwa als die Ursache jener Störungen Uratdeposita oder unmittelbar durch Harnsäure bedingte Erkrankungen der Organe des Verdauungstractus annehmen können, so hieße es doch klinisch die Rolle des mit Harnsäure überladenen Blutes bei der Gicht unterschätzen, wollte man die die Gicht und Gichtanfälle einleitenden und begleitenden Störungen seitens der Verdauungsorgane nicht genügend berücksichtigen. Fraglos spielen ja bei den Erkrankungen, z. B. des Magens, der Leber, des Darms, die man häufiger bei der Gicht anzutreffen pflegt, allgemeine ätiologische Faktoren, wie Alkoholismus, Saturnismus, Surménage eine Rolle, Faktoren, die eben für die Gicht auch ätiologisch verantwortlich zu machen sind, man wird aber anderseits die Abhängigkeit der Anfälle von solchen Verdauungsstörungen einerseits und das Auftreten solcher Verdauungsstörungen im Anschluß an Gichtanfälle anderseits kausal würdigen müssen.

Wir lassen es dahingestellt sein, ob unmittelbar die Harnsäure im Blut zu veränderten Verhältnissen des Magendarmkanals und seiner Verdauungsdrüsen führen kann, was weniger wahrscheinlich ist; daß aber reflektorisch selbst bei einem lokalisierten Anfall in der großen Zehe, schwerere Störungen der Motilität, Sekretion und Resorption des Darmes eintreten können, steht außer Frage. Der Versuch, Harnsäure im Magensaft oder Darmsaft bei Gichtikern nachzuweisen, scheint uns ohne Belang, so daß wir selbst ihn nie zu führen versucht haben.

Vorboten des Anfalls von seiten des Magendarmtractus.

Gewöhnlich pflegt der Gichtiker einige Tage vor dem Anfall von seiten des Magens eine Verstimmung zu erfahren. Der Appetit vermindert sich, die Zunge ist belegt, das Essen schmeckt nicht, es besteht Aufstoßen, Gefühl der Schwere in der Magengegend, und wenn man Gelegenheit hat, den Gichtiker unmittelbar vor dem Anfall zu untersuchen, so beobachtet man objektiv oft eine kleine Schwellung der Leber, manchmal einen etwas druckempfindlichen Magen und Aufstoßen, Beschwerden, auf die der Gichtiker gewöhnlich wegen ihrer Geringfügigkeit keinen großen Wert legt, ja, man findet oft, daß der Gichtiker selbst trotz dieser Beschwerden unmittelbar vor der Nacht des Anfalles noch stark gegessen hat. Im Anfall pflegt dann der Appetit meist daniederzuliegen, der Zungenbelag nimmt zu, oft besteht sogar schleimiges, manchmal galliges Erbrechen, der Stuhl ist angehalten, gewöhnlich hart und farbstoffarm. Mitunter beobachtet man unmittelbar im Anfall sogar eine leichte Urobilinurie. Untersucht man die Magenfunktion im Anfall, so pflegt der Magensaft zwar gewöhnlich herabgesetzte Salzsäurewerte aufzuweisen, indessen fehlt in den meisten Fällen die Salzsäure nicht, wofern sie nicht schon

vorher ganz gefehlt hat (*Magnus-Levy*[37] hat sie im übrigen öfters im Anfalle vermißt).

Nach dem Anfall, d. h. sobald die Stuhlentleerung reichlich von statten gegangen ist, pflegen sich auch Appetit, ja Hunger einzustellen, die Verdauungsbeschwerden, vor allem der Druck in der Magengegend verschwinden, die Leber verkleinert sich, der Stuhl nimmt wieder seine normale Beschaffenheit an.

Wenn wir die ganzen Erscheinungen seitens des Verdauungstractus vor und während des Anfalles zusammenfassen, so erscheint uns als das wichtigste die Herabsetzung der Sekretion der Verdauungsdrüsen inklusive der Leber einerseits und die Schwellung der Leber andrerseits. Wie diese mit der Gichtattacke zusammenhängen, werden wir weiter unten auseinanderzusetzen haben. Hier betonen wir nur als auffallendstes Moment die häufig nachweisbare Leberschwellung.

Symptome von seiten der Mundrachenhöhle.

Nicht selten trifft man bei Gichtikern, was den Zahnärzten wohlbekannt ist, Alveolarpyorrhöe und Alveolarperiostitiden an, die zum Lockerwerden der Zähne führen; daß man sie dann in ursächliche Beziehung zur Gicht bringen darf, erhellt in einem oder anderen Falle schon dadurch, daß sich an protrahierte schwere Anfälle die Verschlimmerung des Zahnleidens anschließt. Die Alveolarperiostitis (*Guyot*[38], *Magitot*[39]) stellt natürlich keinen für die Gicht specifischen Zustand dar, ist aber doch eine häufige und beachtenswerte Komplikation. Chronische Katarrhe der Mundrachenhöhle wie des Pharynx beobachtet man gleichfalls häufiger bei Gichtikern; inwieweit hier ein ursächlicher Zusammenhang besteht, muß dahingestellt bleiben, wenn aber bei jedem Anfall eine katarrhalische **Angina faucium** eintritt, so wird man schon eher einen Zusammenhang anerkennen.

Phlegmonöse Entzündungen des Pharynx (*Musgrave*[40], *Rendu*[41]) sind u. E. keinesfalls schon wegen des infektiösen Charakters dieser mit Gicht in Beziehungen zu bringen.

Duckworth sieht den gichtischen Rachen für sehr charakteristisch an; danach sind die Gaumenbögen, namentlich die hinteren, und der weiche Gaumen dunkelrot, glatt, wie mit Glycerin bestrichen, und zeigen einzelne erweiterte Venen. Die Uvula ist stark vergrößert, bisweilen derart, daß sie den Raum zwischen den Gaumenbögen ganz auszufüllen scheint, Ränder und Spitzen sind ödematös. Die Pharynxwand sieht ebenso aus wie der weiche Gaumen und zeigt einzelne rote, glatte Hervorragungen neben mit grauem Schleim bedeckten Vertiefungen.

Einen Fall von körniger Pharyngitis mit mehrmals täglicher Entleerung von kohlensaurem und harnsaurem Kalk. und Schleimfollikeln mit weißen Spitzen beschreibt *N. Gueneau de Mussy*[42].

Auch Erkrankungen der Speicheldrüsen sind im Anschluß an Gichtanfälle beobachtet worden (*Garrod*, *Debout d' Estrées*, *Roturean*, *Teissier*). *Deglos*[43] hat 10 Fälle von Parotitis urica zusammengestellt.

Magen.

Man spricht viel von Magengicht, aber man sieht sie nicht. Dieses Wort *Duckworths* ist treffend. Der Beteiligung des Magens vor und im Anfalle war schon gedacht. Die oft außerordentlich schmerzhaften Magenattacken haben wohl zu der Anschauung geführt, daß der Magenschmerz gewissermaßen einen, wie man sich früher ausdrückte, nach innen geschlagenen Gichtanfall darstelle. Selbst wenn der Magenschmerz abgelöst wird durch Gichtanfälle oder aber jahrelange magendyspeptische Beschwerden nach dem Auftreten der Gicht verschwinden, so ist damit noch nicht der Beweis eines Zusammenhanges erbracht. Ähnliches Alternieren beobachtet man auch bei anderen Erkrankungen. *Falkenstein*[44] geht noch über derartige Kombinationen hinaus; er sieht gewissermaßen jede Gicht in einer fehlerhaften Magenverdauung begründet. Dagegen spricht aber, daß wir an unseren Gichtkranken, da, wo wir untersucht haben, fast stets einen normalen Magenbefund in der intervallären Zeit beobachtet haben, Fehlen der Salzsäure, bzw. katarrhalische Erscheinungen fanden sich nur bei Gichtikern, die Potatoren waren. Ja, sogar Supersekretionen fanden wir manchmal bei Gichtkranken.

Darm.

Daß häufig zur Zeit akuter Anfälle eine Verstopfung besteht, war schon erwähnt. Weiter ist es eine wohl allgemein bekannte Tatsache, daß Gichtiker viel an habitueller Verstopfung leiden, ja, manchmal findet man sogar diese Verstopfung von Gichtikern in den Mittelpunkt ihrer Erkrankung verlegt. Die Form der Verstopfung wird gewöhnlich bei diesen Kranken verschieden befunden. Bei den einen ist gleichzeitig das Symptomenbild der Plethora abdominalis mit Hämorrhoiden, starkem, aufgetriebenem Leib, Hochstand des Zwerchfelles, quergelagertem Herz, etwas gesteigertem Blutdruck, klingendem zweiten Aortenton ausgesprochen, Beschwerden, wie sie auch für eine gewisse Splanchnicussklerose typisch sind; bei anderen wiederum findet man oft lediglich eine spastische Form der Obstipation, wobei Verstopfung und Durchfälle abwechseln, abwechselnd mit dem Bilde der Colica mucosa oder Enteritis membranacea. Nur höchst selten werden chronische Enteritiden bei Gichtikern gefunden. Die früher als zurückgetretene Gicht beschriebenen schweren Dysenterien des Darmes haben natürlich nichts mit Gicht zu tun, ebensowenig wie man etwa berechtigt sein dürfte, Cholecystitis, Appendicitis und ähnliche Erkrankungen mit der Gicht in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Im allgemeinen können wir sagen, daß Darmstörungen in Form der Obstipation bei den Gichtikern am häufigsten gefunden werden. Die Abhängigkeit von der Gicht dürfte indessen nur so weit gehen, daß hier in vielen Fällen die Obstipation die Folge der ganzen Lebensweise ist, von der zum Teil auch die Gicht abhängt, anderseits aber macht man die Beobachtung, daß eine Beseitigung der Obstipation sehr häufig auch zum wenigsten die Zahl der Anfälle vermindert.

Leber.

Beziehungen der Leber zur Gicht sind stets anerkannt worden. Die Leberschwellung zur Zeit akuter Anfälle, die im übrigen auch schon von älteren Autoren, wie *Lecorché*, *Braun*, *Ebstein* und vielen anderen gefunden wurde, war schon oben erwähnt. Andere Autoren haben sogar Lebercirrhosen mit der Gicht in Zusammenhang gebracht. Die pathologische Anatomie der gichtischen Leber ist allerdings dürftig; lediglich *Ebstein* berichtet von einer hypertrophisch cirrhotischen Leber bei einem Diabetiker, wo sich inmitten eines hypoplastischen Bindegewebsgerüstes, vielleicht mit Hypoxanthin gemischte, Guaninkonkretionen vorfanden; da der im Alter von 51 Jahren verstorbene Kranke übrigens geleugnet hatte, Gichtparoxysmen gehabt zu haben, so dürfte auch dieser Fall als unwesentlich für die Literatur auszuschalten sein. Im übrigen werden wir auf die hohe Bedeutung der Leber im Prurinstoffwechsel und die Beziehungen der Leber zur Gicht weiter unten eingehen. Die Leberschwellung vor, bzw. im Gichtanfall muß auf eine Hyperämie dieses Organes beruhen.

Mit einigen Worten sei noch der Beziehungen der Gallensteine zur Gicht gedacht. Wegen der Häufigkeit der Gallensteine, besonders bei Frauen, ist es kein Wunder, wenn man ab und an bei Gichtikern auch Gallensteine findet. Die Angabe *Frerichs*[45], Harnsäure in einem der Steine gefunden zu haben, wird schon von *Druckworth* für irrtümlich erklärt.

Kreislaufsorgane.

Fast bei jedem älteren Gichtiker lassen sich Symptome seitens des Circulationsapparates feststellen. Bei jüngeren Gichtikern findet man nach *W. Stokes*[46] häufig zur Zeit der ersten Anfälle Herzklopfen, Irregularität des Herzens, Präkordialschmerz, Symptome, die indessen, milde auftretend, auch bald wieder nach dem Anfall verschwinden. Bei einer Reihe von Gichtkranken jener Kategorie, bei denen man die oben geschilderte Plethora abdominalis finden kann, treten neben der Querlagerung des linken Ventrikels bei Hochstand des Zwerchfelles leichte Hypertrophien des linken Ventrikels mit mäßig erhöhtem Blutdruck auf. Diese Blutdrucksteigerung darf auf eine Splanchnicussklerose der kleineren Gefäße, in erster Linie der Niere und des Pankreas, zurückgeführt werden. Es sind das auch Fälle, die den Übergang bilden zur sog. Schrumpfniere mit exquisiter Hypertrophie des linken Ventrikels und exzessiver Blutdrucksteigerung. Bei anderen Gichtikern beobachtet man von Seite des Herzens Extrasystolen und Intermittenzen und in selteneren Fällen auch schwere Anfälle von Angina pectoris. Es fragt sich, wie weit diese unmittelbaren Herzerscheinungen auf die Gicht zurückzuführen sind. Man hat fraglos bei manchen Herzklappenexcrescenzen an der Mitralis wie an der Aorta Harnsäureexcrescenzen nachweisen können. Es sind auch im Herzmuskel selbst Harnsäureniederschläge gefunden worden. So fand *Ebstein* einmal im Myokard uratische Knoten bis zur Größe des Hanfsamens mit Nekrose der Umgebung, indessen

sind doch solche Beobachtungen so vereinzelt, daß es uns gewagt erscheinen würde, hier von einer „Herzgicht“ etwa mit einem bestimmten Symptomenkomplex zu sprechen. Die einzige mit der Gicht in Zusammenhang stehende Herzstörung ist unseres Erachtens — vorausgesetzt, daß nicht schon eine genuine Schrumpfniere vor der Gicht da war (primäre Nierengicht) — die Hypertrophie des linken Ventrikels, die sich im Verlauf der Gicht unter allmählicher Ausbildung von Schrumpfnierensymptomen in einem Teile der Gichtfälle zeigt. Es ist aber, wie gesagt, diese Hypertrophie nur die Folge der Arteriosklerose der kleineren Arterien in der Niere, und wenn wir einen Zusammenhang hier mit der Gicht anerkennen sollen, so ist es unseres Erachtens lediglich der Einfluß der Harnsäure auf diese kleinen Arterien. Wenn *Orth*[47] angibt, daß die Gicht bei der Arteriosklerose keine Rolle zu spielen scheine, weil es trotz besonders darauf gerichteter Untersuchungen nur in wenigen Fällen geglückt sei, Urate in arteriosklerotischen Arterien nachzuweisen, so schließen wir uns der Meinung *Pribrams* u. *Ebsteins* an, daß diese Urate lediglich Niederschläge aus dem kreisenden Blut sein können und Fehlen der Urate nichts gegen die ätiologische Rolle der Harnsäure spricht. Die Anfälle von Angina pectoris, die natürlich auf eine Sklerose der Coronararterien zurückzuführen sind, sind vielleicht in diesem oder jenem Falle wirklich einmal durch die Gicht veranlaßt, im allgemeinen wird man aber, wenigstens nach unseren Erfahrungen zu schließen, doch auch hier einen Tabakmißbrauch in erster Linie oder anderes als ätiologisches Moment anschuldigen können. Im übrigen sei erwähnt, daß man bei Gichtikern sehr häufig bei Sektionen Sklerose der Aorta, die oft bis zu den Nierenarterien herabsteigen, auffindet, wodurch die Erscheinung einer arteriosklerotischen Nierenschrumpfung verursacht werden kann. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß man auch Fälle von paroxysmeller Tachykardie mit der Gicht in Zusammenhang gebracht hat; ob mit Unrecht, lassen wir dahingestellt sein. Wir selbst haben z. B. einen Fall beobachtet, bei dem sich seit 20 Jahren Symptome der Gicht, seit 30 Jahren aber Anfälle von paroxysmeller Tachykardie fanden, die jährlich zwei- bis dreimal auftraten. In diesem Falle sind wir jedenfalls nicht geneigt, eine Abhängigkeit von der Gicht anzuerkennen, zumal da sich auch die Herzanfälle unabhängig von den Gichtanfällen einstellten.

Evident sind die Beziehungen der Venen zur Gicht. Bereits *Paget* lenkte die Aufmerksamkeit bei manchen Fällen von Phlebitis auf die Gicht. Er sah sie als Ausdruck der Harnsäurediathese an. Andere Autoren nach ihm gleichfalls (z. B. *Prescott*, *Hewett*, *Tuckwell*[49]); *Lecorché* beobachtete sie ebenfalls viermal unter 150 Fällen. Wir selbst sahen einen Gichtanfall sich einleiten mit einer Phlebitis der Vena saphena; jedenfalls scheinen diese Anfälle häufiger zu sein, als man vielleicht anzunehmen geneigt ist. Die Phlebitiden führen zur Thrombose und können zur Lungenarterienembolie führen, mit anderen Worten, sie können alle die Erscheinungen einer gewöhnlichen Phlebitis verursachen. Wie weit Ablagerungen von Harnsäure eine Rolle bei diesen Phlebitiden spielen, lassen wir dahingestellt, doch scheint es uns nach unseren eigenen Beob-

achtungen am wahrscheinlichsten, daß die Phlebitis ausgeht von einer auf uratischer Entzündung beruhenden Periphlebitis.

Atmungsorgane.

Von der Nase beschreibt *Ebstein* Fälle einer Dermatitis uratica, die unter dem Bilde der „Kupfernase" auftritt. Daß es sich unter anderen ätiologischen Momenten bei dieser Form wohl in erster Linie um einen irritativen Reiz der Harnsäure handelt, glaubt *Ebstein* damit beweisen zu können, daß man manchmal an den Nasenflügeln typisch gichtische Tophi findet.

Eine große Bedeutung schreibt man den Beziehungen des Lungenemphysems zur Gicht zu. *Norman Moore* fand ebenso häufig wie bei Fällen von Schrumpfniere Uratablagerungen, so auch bei Gicht Lungenemphysem. Von den Franzosen wird Lungenemphysem (*Marfan* u. a.) als Zeichen der Arthritisme angesehen. Wir lassen, wenn wir auch die Häufigkeit des Lungenemphysems bei älteren Gichtikern, die man im übrigen auch bei anderen Erkrankungen finden kann, zugeben müssen, den fraglichen Zusammenhang in suspenso.

Sicherlich spielt das **Asthma** eine größere Rolle bei der Gicht, insofern es sich allerdings als Asthma uraemicum oder Asthma cardiale bei Gichtikern mit Hypertrophie des linken Ventrikels und renalen Symptomen zeigt. Dagegen erscheint uns der Zusammenhang mit dem echten Asthma und der Gicht zumindest sehr fraglich, wenngleich, worauf schon *Garrod*, *Trousseau*[50], *Charcot*, *Bouchard*[51] u. a. hinweisen, das Asthma sehr häufig in Fällen von Gichtheredität und bei Gichtikern gefunden wird.

Gichtkatarrhe (Bronchitiden) scheinen in der Tat häufiger zu sein. An unserem Krankenhausmaterial läßt sich feststellen, daß ein Viertel aller Gichtiker an chronischer Bronchitis leidet. Das will indessen auch nichts sagen bei der Häufigkeit der Bronchitis bei der arbeitenden Bevölkerung, und der Nachweis der Harnsäure im Sputum ist irrelevant, weil auch das Nuclein der Leukocyten durch Autolyse Purinbasen entstehen lassen kann. In vielen dieser Fälle von chronischer Bronchitis ist übrigens letztere lediglich Folge einer chronischen relativen Insuffizienz des linken Ventrikels.

Was die Beziehungen der Pneumonie zur Gicht anbetrifft, so kann wohl die Krise einer Pneumonie durch den Zerfall jenes nucleinreichen Exsudates in den Alveolen zum Auftreten eines akuten Gichtanfalles führen (*Ebstein* jun.[52]), doch kann man nicht die Gicht verantwortlich machen für das Auftreten der Pneumonie.

Nervensystem.

Beziehungen des Nervensystems zur Gicht sind von alters her nicht nur angenommen worden, sondern man hat auch Theorien der Gicht aufgestellt, die in Störungen des Nervensystems die Ursache der Gicht sehen (es sei hier auf *Cullen*[53], *Stahl*, auf die Lehre von *Duckworth* u. a. verwiesen). Es ist nicht sehr leicht, die Beziehungen nervöser Erscheinungen zur Gicht zu präzisieren, ob-

wohl man ab und zu im Centralnervensystem wie in den peripheren Nerven gichtische Veränderungen hat finden können. So berichteten *Watson* (zit. nach *Garrod*), *Graves*[54], *Albers*[55] über Gichtablagerungen auf der äußeren Fläche der Dura mater des Rückenmarks, *Schönlein* über Ablagerungen auf der Oberfläche der Hirnhäute und *Norman Moore*[56] gleichfalls über Pia mater-Ablagerungen. *Ollivier*[57] beschreibt Uratknötchen in der Mitte des Dorsalmarks an den Meningen des Rückenmarks. Daß ab und an auch Uratablagerungen im Neurilemm peripherer Nerven gefunden werden (*Schroeder von der Kolk*[58], *Charcot* u. *Cornil*[59]), besonders dann, wenn diese in der Nähe gichtischer Knoten liegen, nimmt kein Wunder.

Die Beziehungen, die zwischen nervösen Erkrankungen und der Gicht bestehen, gehen aber wohl über die Uratablagerungen hinaus. Wahrscheinlich genügt die Anwesenheit der Harnsäure im Blut vollständig, um vor allen Dingen jene periphere Nervenerkrankung unter dem Bilde der Neuralgie zu erzeugen, ähnlich wie wir sie beim Diabetes melitus als Neuritis finden. Wir begegnen ja häufig den Neuralgien bei der Gicht; die Ischias, Occipitalneuralgie, Trigeminusneuralgie und andere Neuralgien sind bei Gichtikern durchaus häufige Erscheinungen, ja, alternieren oft sogar mit typischen Anfällen.

Die Beziehung der Migräne zur Gicht, die *Trousseau* als exquisites Beispiel einer larvierten Gicht ansieht, die später von den Franzosen auch noch zum Teil als solche anerkannt wurde, ist in Deutschland von *Möbius*[60] in erster Linie zurückgewiesen worden. Ihm schließt sich auch *Minkowski* an, besonders gegenüber *Haig*[61], der die Migräne schlechtweg als „Harnsäurekopfschmerz" bezeichnet. Nach unseren Beobachtungen glauben wir auch im allgemeinen der Migräne keine Beziehungen zur Gicht zuschreiben zu müssen, doch kennen wir Fälle, wo Migräne und Gichtattacken derartig regelmäßig alternieren, daß man zum mindesten zwischen den auslösenden Anlässen dieser beiden einen Zusammenhang annehmen kann. *Ebstein* weist ebenfalls auf das häufigere Vorkommen von Migräne bei Gichtikern oder gichtisch belasteten Personen hin und betont besonders das häufigere Auftreten der Migräne bei der mit schweren Nierenkrankheiten komplizierten Gicht. Wir lassen es dahingestellt sein, ob es sich in diesen Fällen nicht um urämischen Kopfschmerz handelt.

Neuritiden sind bei der Gicht auch beschrieben worden (*Ebstein*, *Grube*[62]), doch sind nach unseren eigenen Beobachtungen Neuritiden, die man auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit auf die Gicht zurückführen kann, außerordentlich selten.

Viel häufiger findet man bei Gichtikern Veränderungen der Psyche. So findet man hier hypochondrische Zustände mit starken Depressionen gar nicht so selten. In der Literatur sind vielfach Psychosen im Anschlusse an das Verschwinden der Gelenkattacken beschrieben worden (z. B. *Berthier*[63], der im ganzen 22 derartige Fälle gesammelt hat). Die Form, in der sich am häufigsten Psychosen finden, sind cyclothymische Zustände. Verhältnismäßig ist natürlich das Auftreten der Psychose nach Gichtattacken außerordentlich selten indem

eben nur der Gichtanfall als auslösende Ursache wirkt, viel häufiger dagegen sind die schon oben erwähnten hypochondrischen Gemütsstimmungen. Wir selbst haben die Beobachtung gemacht, daß bei Gichtikern sehr oft, nach ihren eigenen Angaben und den Angaben der Familie, unmittelbar vor den Anfällen depressive Zustände bestehen. Bedenkt man indessen, daß periodische Schwankungen der Gemütslage bei jedem Menschen existieren, so ist es kein Wunder, daß gerade beim Gichtiker zu Zeiten, wo das Gespenst des Anfalles gewissermaßen schon im Unterbewußtsein droht, die depressive Stimmung stärker hervortritt, genau so, wie man häufiger bei Gichtikern sieht, daß nach den Anfällen die gehobene Gemütslage sie dazu verleitet, im Essen und Trinken trotz bester Vorsicht über die Stränge zu schlagen. *Goldscheider*[63a] gibt an, daß bei 42% seiner Gichtkranken sich nervöse Symptome vorfinden. Sollen wir ein allgemeines Urteil abgeben über die Beziehungen der Psychose zur Gicht, so können wir nicht umhin, hier einen außerordentlich lockeren, wenn überhaupt irgend einen tieferen Zusammenhang auszusprechen.

Sinnesorgane.

I. Auge.

Sichere Beziehungen zur Gicht haben Beobachtungen akuter Bindehautentzündung von *A. v. Leber*[64] ergeben; Fälle von Episkleritis (von *Gräfe, Hutchinson*[65] u. a.), auch Hornhautgeschwüre sind beschrieben worden. Am häufigsten erscheint die Iritis infolge der Gicht. Wir selbst sahen drei Fälle bei schweren polyartikulären Formen der Gicht auftreten, von diesen dreien war namentlich einer insofern interessant, als die Erkrankung mit einer Iritis begann und der Ophthalmologe die Iritis bereits als gichtisch noch vor dem Auftreten der Anfälle vermutete. Die Iritis wich auf keine Salicyltherapie, sondern erst unter dem Einfluß purinfreier Diät und des Atophans.

Bei der Retinitis wird von den Ophthalmologen auch die Gicht als ätiologischer Faktor angeführt. Die Beziehungen zur sog. Ophthalmia arthritica, d. h. dem Glaukom, sind heute mehr minder abgelehnt, trotzdem glaukomatöse Störungen des Auges durch konkurrierende Gicht zum mindesten stärker beeinflußt werden mögen. Schließlich mag noch erwähnt werden, daß *Albrecht v. Gräfe* bei einem mit heftigen Augenschmerzen bei Augenbewegungen erkrankten Arzt die Diagnose auf gichtische Augenmuskelentzündung gestellt hat. Bei der Seltenheit des Falles sind wir natürlich nicht in der Lage, hier den kausalen Zusammenhang zu bejahen.

II. Gehörapparat.

Die Beziehungen der Erkrankungen des Gehörapparats zur Gicht sind in der Literatur sehr dürftig, einzig scheint der *Ménière*sche Symptomenkomplex häufiger bei Gichtikern gefunden zu werden (*Bouchard, Charcot, Ebstein*), während Erkrankungen des Mittelohres (gichtische Gelenkerkrankungen der Gehörknöchelchen) zwar beschrieben worden sind, indessen so dürftig, daß man nicht berechtigt ist, die Fälle wirklich als gichtisch anzuerkennen.

Mikroskopisches und chemisches Verhalten der Gichtablagerungen.

Bei der histologischen Untersuchung frisch erkrankter Gichtgelenke zeigt sich in der ersten Periode der Entzündung der Knorpel an seiner Oberfläche mit feinen, aus Mononatriumurat bestehenden, prismatischen Nadeln von etwa 0·05 – 0·06 *mm* Länge überzogen, die gleichen Nadeln liegen auch in der Intercellularsubstanz des Knorpels. Die alte Streitfrage, ob die Mononatriumuratnadeln in den zelligen Elementen oder in der Intercellularsubstanz zunächst abgelagert sind, muß als zu gunsten der letzten Annahme entschieden gelten. Die Krystallisation in der Intercellularsubstanz scheint dabei eine gewisse Zeit in Anspruch zu nehmen, wenigstens konnte *Bramson*[66] bei der mikroskopischen Untersuchung eines gichtisch erkrankten Metacarpophalangealgelenkknorpels in der Intercellularsubstanz des Knorpels eine grützähnliche weiße amorphe Masse finden, in der bei mikroskopischer Untersuchung nur einige nadelförmige Krystalle eingestreut waren. Diese Ablagerungen von Uraten können bis in die Knochensubstanz hineinragen, ja, unseres Erachtens tun sie es häufiger als man früher geglaubt hat, wie man aus den röntgenologischen Verhältnissen zu schließen berechtigt ist. Der Periode der Uratablagerung schließt sich nach *Cornil* und *Ranvier*[67] eine zweite Periode, nämlich der Irritation an. Diese Irritation gibt sich nach den Forschern schon makroskopisch dadurch zu erkennen, daß der Knorpel eine größere Dichtigkeit hat und bläulich erscheint. Die Knorpelzellen wuchern, wobei man Ekchondrosen an den marginalen Partien des Knorpelgewebes und der Synovialis beobachten kann. Durch Usur wird dann der uratisch infiltrierte Knorpel oberflächlich abgeschliffen. Die Untersuchung gichtischer Knorpel mit polarisiertem Licht ergibt im Knorpel nicht nur doppeltlichtbrechende Krystalle, sondern auch punktförmige Ablagerungen, die ebenfalls als Urate anzusprechen sind, und wenn man an Schnitten gichtisch erkrankter Gelenkknorpel nach Lösen der Urate den Knorpel studiert, erkennt man eine Nekrose des Knorpels, d. h. eine texturlose Schicht, deren Ausdehnung meist größer ist, als man nach den ursprünglich vorhandenen Uratablagerungen annehmen sollte. In der Umgebung dieser Nekroseherde, in denen man nach *Ebstein* Kerne der Knorpelzellen überhaupt nicht mehr und Zellkonturen nur noch schattenhaft hervortreten sieht, spielen sich dann die von *Ranvier* und *Cornil* beschriebenen irritativen Prozesse ab, wie sie im übrigen nicht nur für die Gicht typisch sind.

Wie im Gelenkknorpel findet man die histologischen Verhältnisse der Gichtablagerungen im Faserknorpel, in den Sehnen, im subcutanen und intramusculären Bindegewebe ähnlich, d. h. im Centrum eine texturlose Masse mit Uratnadeln — im Bindegewebe — umgeben von einer Zone reaktiv entzündlichen Gewebes. Die feineren histologischen Details seien hier nach einer Beschreibung eines von *Rindfleisch*[68] vom eigenen Körper aus dem Schleimbeutel des Olecranons entnommenen Gichttophus wiedergegeben.

Hier zeigten sich die größeren und kleineren Harnsäuredepots umgeben und durchsetzt durch eine von der Kapsel der Bursa ausgehende und sich fächerartig nach innen ausbreitende Neubildung von Bindegewebe. Dasselbe hatte in seinen inneren Schichten einen der Cornea ähnlichen Bau mit reichlichen größeren Plasmazellen, die sich mit ihren Fortsätzen zum Teil weit zwischen die Harnsäuremassen vorschoben. Im Innern dieser Massen waren die Zellen meist abgestorben, nur in der Grenzschicht waren sie intakt; hier fanden sich gleichzeitig in größerer Zahl vielkernige Riesenzellen, die zum Teil Harnsäurekrystalle umschlossen. Diese Zellen faßt *Rindfleisch* als richtige »Freßzellen« auf.

Die Nekroseherde sah nun *Ebstein* als das Primäre der Gichtherde an und das Auskrystallisieren der Urate als das Sekundäre. Das Auskrystallisieren der Urate im lebendigen Gewebe hielt *Ebstein* für unmöglich. Die Ursache der Nekroseherde sah er in der im Gewebe sich anhäufenden Harnsäure, bzw. in ihren Verbindungen in flüssiger Form.

Rein anatomisch ist diese Auffassung von *Krause* und *Minkowski* bekämpft worden. *Krause*[69] löste aus anatomischen Gichtherden die Harnsäure und fand angeblich keine Nekroseherde, bzw. nur Einbettungsmassen, Gerüstsubstanzen und Einschlüsse der Harnsäure. Darüber darf indessen doch wohl kein Zweifel bestehen, daß da, wo Harnsäure als Urat in krystallinischer Form reichlich im Gewebe abgelagert ist, wirklich Nekrosen bestehen; es fragt sich nur, und das ist ja für die ganze Auffassung vom pathologischen Gichtmechanismus wichtig, was das Primäre ist: die Nekrose oder die Uratablagerung? In dieser Hinsicht erscheinen auch die Untersuchungen von *Riehl*[70] wichtig. Im Gegensatze zu *Ebstein,* der gefunden hatte, daß die Nekroseherde eine größere Ausdehnung hatten als die Uratablagerungen, zeigte *Riehl* an Gewebsschnitten, die nicht mit Wasser in Berührung kamen, daß die Urate bis in die gesunden Gewebspartien hineinragten; es war also nur die größere Zone der Nekroseherde durch Auslaugen von Harnsäure vorgetäuscht worden, und so hat in der Tat die Ansicht *Riehls,* der sich auch *Minkowski* anschließt, die größte Wahrscheinlichkeit an sich, umsomehr, da die experimentellen Untersuchungen, auf die wir später noch zurückkommen, damit in vollem Einklange stehen.

Die chemische Zusammensetzung der gichtischen Ablagerungen.

Tenant[72] und *Wollaston*[73] zeigten zuerst Ende des XVIII. Jahrhunderts, daß die Gichtablagerungen nicht, wie man früher glaubte, aus phosphorsaurem Kalk bestehen, sondern aus Harnsäure. Später sind die Befunde vielfach bestätigt worden und man stellte exakte Analysen über die Zusammensetzungen dieser Ablagerungen an (*Laugier, Wurzer, Lehmann, Marchand*[74]). Diese Analysen können wir übergehen, da sie an Zuverlässigkeit denen von *Ebstein* und *Sprague*[75] nicht gleichkommen.

Sprague fand bei der Analyse zweier Tophi folgende Zusammensetzung:

Harnsäure	59·7	61·27
Gewebe	27·88	26·45
Na_2O	9·3	12·28
Ka_2O	2·95	—
Ca	0·17	—
MgO, Fe, P_2O_5, S	Spuren	unwägbar

Das Verhältnis von Na zu Harnsäure in diesen Tophi berechtigt im Einklang mit der mikroskopischen Untersuchung anzunehmen, daß die Ablagerungen wenigstens zum größten Teil aus Mononatriumurat bestehen.

Die Harnsäure[76, 77, 78].

Harnsäure ($C_5H_4N_4O_3$), 1776 von *Scheele* entdeckt, ist beim Menschen und den Säugetieren nach dem Harnstoff, in klinischer Beziehung überhaupt der wichtigste stickstoffhaltige Bestandteil des Harns. Bei Vögeln, Fischen und Reptilien wird das Endprodukt des Zerfalles der stickstoffhaltigen Bestandteile hauptsächlich als Harnsäure ausgeschieden. Über ihre Entstehung im Organismus der Säugetiere und des Menschen haben erst Untersuchungen der jüngsten Zeit volles Licht verbreitet. Lange Zeit galt die Harnsäure als eine Vorstufe des Harnstoffs in dem Sinne, daß, wenn der Eiweißkörper zu Harnstoff oxydiert wird, er früher bei der Stufe Harnsäure anlangt. Diese Ansicht muß heute endgültig verlassen werden.

Bezüglich der Entstehung der Harnsäure wissen wir nunmehr seit *Kossel*, daß die Purinbasen die einzige Quelle der Harnsäure bilden.

Fischers bahnbrechende Untersuchungen haben sodann die Verwandtschaft der Purinbasen und der Harnsäure untereinander gezeigt. Allen diesen gemeinsam ist der sog. Purinkern und die einfachste Verbindung der ganzen Gruppe, die Wasserstoffverbindung desselben, das Purin ($C_5H_4N_4$).

$$\begin{array}{llll} (_1)N = & C(_6)H & & \\ \quad | & \quad | & & \\ H(_2)C & C(_5) - & N(_7)H & \\ \quad \| & \quad \| & & \rangle CH(_8) \\ (_3)N - & C(_4) - & N(_9) & \end{array}$$

Treten in das Purin Sauerstoffatome ein, so resultieren Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure; wird ein Wasserstoff durch das Amid (NH_2) ersetzt, so entsteht Adenin, tritt hierzu noch ein Sauerstoff, so entsteht das Guanin. Treten an die Stickstoffatome Methylgruppen, so erhält man die in den Pflanzen vorkommenden und in der Pharmakopöe eine große Rolle spielenden Methylpurine Theobromin, Theophylin, bzw. Theozin, Coffein u. s. w. Da die letzteren im Säugetierorganismus wieder als Methylpurine ausgeschieden werden und aller Wahrscheinlichkeit nach als Quelle der Harnsäure nicht in Betracht

kommen, so seien nur die für unsere Frage wichtigsten Oxy- und Aminopurine angeführt:

Hypoxanthin ($C_5 H_4 N_4 O$) = 6. Oxypurin =

```
HN—CO
|    |
HC   C—NH\
||   ||    >CH
N—C—N//
```

Xanthin ($C_5 H_4 N_4 O_2$) = 2. 6. Dioxypurin =

```
HN—CO
|    |
CO   C—NH\
|    ||    >CH
HN—C—N//
```

Harnsäure ($C_5 H_4 N_4 O_3$) = 2. 6. 8. Trioxypurin =

```
HN—CO
|    |
CO   C—NH\
|    ||    >CO
HN—C—NH/
```

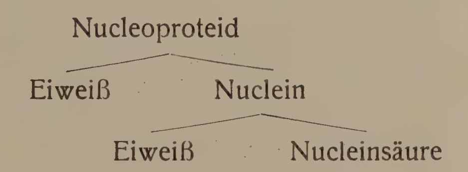
Adenin ($C_5 H_5 N_5$ = 6. Aminopurin =

```
N=CNH2
|    |
HC   C—NH\
||   ||    >CH
N—C—N//
```

Guanin ($C_5 H_5 N_5 O$) = 2. Amino, 6. Oxypurin =

```
HN—CO
|      |
NH2C   C—NH\
||     ||    >CH
N—C—N//
```

Die Purinbasen sind nun in den sog. Nucleoproteiden enthalten, d. h. dem Kerneiweiß, u. zw. sind sie speziell Bestandteil der aus den Nucleoproteiden durch chemische Agenzien leicht abspaltbaren Nucleinsäure. Den Aufbau der Nucleoproteide können wir uns mit *Lilienfeld*[79] folgendermaßen vorstellen:



Zerlegt man die Nucleinsäuren weiter, so erhält man folgende Spaltungsprodukte:

1. Purinbasen (Guanin, Adenin, Xanthin und Hypoxanthin);
2. Pyrimidinbasen (Thymin, Cytosin, Uracil);
3. eine Kohlenhydratgruppe;
4. Phosphorsäure.

In jüngster Zeit sind wir auch über den chemischen Aufbau der Nucleinsäuren, namentlich durch die Untersuchungen *Levennes*[80] und seiner Mitarbeiter, bis zu einem gewissen Grade orientiert. *Levenne* unterscheidet die nur aus Kohlenhydrat, Purinbasen und Phosphorsäure bestehenden Komplexe als Mononucleotide, während die komplizierteren Nucleinsäuren aus mehreren solcher Nucleotide zusammengesetzt sind, die *Levenne* Polynucleotide nennt. Schließlich sei noch hervorgehoben, daß die Nucleoproteide fast ausschließlich den Inhalt der Zellkerne ausmachen, so daß man den Nucleoproteidstoffwechsel mit dem Zellkernstoffwechsel in gewissem Sinne identifizieren muß.

Physiologie des Harnsäure-, bzw. Purinstoffwechsels.

Das den Nucleoproteidstoffwechsel gewissermaßen Stigmatisierende ist die Harnsäure, da diese von allen aus den Nucleoproteiden sich herleitenden Bestandteilen den charakteristischsten Anteil bildet. Da nun die Harnsäure in der Gicht die führende Rolle spielt, so müssen wir auf den Harnsäurestoffwechsel des näheren eingehen.

Wir unterscheiden nach den Untersuchungen von *Burian* und *Schur*[81] sowie *Sivèn*[82] einen endogenen und exogenen Purinumsatz, wobei sich die Unterschiede endogen und exogen lediglich auf die Herkunft der Purine beziehen. Verfolgen wir zunächst den exogenen Purinstoffwechsel, so können wir ihn kurz folgendermaßen skizzieren: Die mit der Nahrung im Fleische und zu einem geringen Teil aus den Pflanzenkernen aufgenommenen Nucleoproteide werden im Magen bereits soweit zerlegt, daß aus ihnen durch die Pepsinverdauung das Nuclein frei wird. Das Nuclein fällt aus und gelangt ungelöst in den Darm. Hier wird es gelöst und durch das Trypsin bis zur Nucleinsäure gespalten, wobei gleichzeitig dem Trypsin eine weitere Aufgabe zukommt, nämlich die Nucleinsäure in eine leicht lösliche und damit resorptionsfähige umzuwandeln. Bei der Passage der Nucleinsäure durch die Darmwand kommt dieser eine die Nucleinsäure spaltende Rolle zu, und die Spaltstücke gelangen nunmehr in die Leber, wo eine Reihe weiterer Fermente sie erwarten. Im wesentlichen sind es wohl Fermentgruppen. Wenn wir z. B. von einer Nuclease sprechen, so müssen wir uns darunter eine Summe von Fermenten vorstellen, die auf die verschiedenen Nucleotide eingestellt sind. Solche Nucleasen findet man reichlich in der Leber, man findet sie aber auch in fast allen anderen parenchymatösen Organen, was aus physiologischen Verhältnissen entspringen muß.

Wenn die Leber die schon mehr oder minder aufgespaltenen Nucleinsäuren ganz zerlegt hat, so wirken auf die frei gewordenen Purinbasen weitere Fermente ein, durch die die Aminopurine (Adenin und Guanin, die die eigentlichen Konstituenten des Zellkernes darstellen) in Oxypurine umgewandelt werden, wobei sich aus dem Guanin unter Eintritt von Wasser Xanthin und Ammoniak, aus dem Adenin Hypoxanthin und Ammoniak nach folgender Formel bildet:

$$C_5H_5N_5O + H_2O = C_5H_4N_4O_2 + NH_3$$
Guanin + Wasser = Xanthin + Ammoniak

$$C_5H_5N_5 + H_2O = C_5H_4N_4O + NH_3$$
Adenin + Wasser = Hypoxanthin + Ammoniak

Auf die so entstandenen Oxypurine wirkt nun bereits in der Leber ein oxydierendes Ferment ein, durch das Hypoxanthin in Xanthin und letzteres in Harnsäure verwandelt wird. Wie in der Leber, so finden sich auch in anderen Organen, wie bereits oben angedeutet wurde, entsprechende Fermente, die zum Abbau der Nucleine Beziehungen haben, z. B. in der Milz, Muskel, auf die hier einzugehen sich erübrigt.

Wenn wir die Rolle der Harnsäure im physiologischen Purinstoffwechsel betrachten, so ist zunächst die eine Frage wichtig, stellt die Harnsäure ein Stoffwechselendprodukt oder ein intermediäres Produkt dar, d. h. wird die Harnsäure beim Menschen weiter zerstört? Wir möchten hier kurz folgendes präzisieren. Fraglos gibt es auch beim Menschen eine Harnsäurezerstörung, die zum mindesten das Ausmaß von 10—30% der ausgeschiedenen Harnsäure ausmacht. In der Hauptsache stellt sie aber sicherlich ein Stoffwechselendprodukt dar, so daß wir gewissermaßen in der Ausscheidung der Harnsäure ein Maß besitzen für den Umsatz der Nucleoproteide. Dabei wird der exogene, d. h. der aus der Nahrung stammende Anteil der Harnsäure unterschieden werden von dem Anteil, der aus dem sog. endogenen, d. h. intermediären Nucleoproteidstoffwechsel stammt, der sich naturgemäß in allen Organen vollziehen muß. *Burian* und *Schur* unterschieden in sehr einfacher Weise den endogenen und exogenen Harnsäurestoffwechsel. Sie setzten einen Menschen längere Zeit auf eine Kost, die keine Purinbasen enthielt, d. h. auf nucleoproteidfreie (= purinfreie = nucleinfreie) Kost und nannten den 24stündigen Harnsäurewert, der mit dem Urin ausgeschieden wurde, den **endogenen Harnsäurewert.** Dieser stellt bei jedem erwachsenen Menschen eine konstante Größe, gewissermaßen eine Individualkonstante dar, die sich auch nach Jahren nicht zu ändern pflegt. Die Größe dieser endogenen Harnsäureausscheidung beträgt, wie hier erwähnt sein mag, beim gesunden Mann innerhalb 24 Stunden zwischen 0·3 bis 0·6 *g* Harnsäure, bei einer gesunden Frau zwischen 0·3—0·5 *g*. Gibt man nun einem solchen auf purinfreie Diät eingestellten Individuum an einem oder mehreren Tagen eine bestimmte Menge Nucleoproteide etwa mit bekanntem Gehalte an Purinbasen, so wird aus den Purinbasen, die mit der Nahrung eingeführt werden, ein bestimmter Anteil als Harnsäure über die endogene Harnsäure hinaus ausgeschieden. Diesen Anteil nennt man jetzt die exogene Harnsäure. Die Größe dieser exogenen Harnsäureausscheidung beträgt etwa 50% der eingeführten Purinbasen, d. h. wenn 1 *g* Purinbasen mit der Nahrung aufgenommen werden, so werden etwa 0·5 *g* exogene Harnsäure aus diesen Purinbasen ausgeschieden, wobei die Ausscheidung dieses Plus an exogener Harnsäure sich beim Gesunden innerhalb von 24 bis 48 Stunden abspielt (cf. beifolgende Kurve p. 189). Der Rest von 50%, der nicht als Harn-

säure wieder zum Vorschein kommt, kommt als Harnstoff oder Ammoniak in den Harn, indessen ist es nicht absolut sicher auszuschließen, daß ein Teil der Purinbasen im Darm durch bakterielle Prozesse aufgespalten wird, ferner ist die Tatsache wichtig, daß die Leber besonders reichlich nach Purinfütterung Purinbasen retiniert. Es sei dahingestellt, ob diese retinierten Purinbasen, die ähnlich wie das Glykogen oder Fett ein Depot der Leber darstellen, nicht etwa zum Aufbau neuer Nucleoproteide retiniert worden sind; aus diesem Grunde ist natürlich die quantitative Beurteilung des Purinstoffwechsels hinsichtlich des aus den Purinbasen als Harnsäure nicht wieder zum Vorschein kommenden Restes eine außerordentlich schwierige, und man kann absolut einwandfreie Schlüsse nur aus den zeitlichen Verhältnissen des Purinstoffwechsels ziehen. Wir wollen das auch in folgendem geschehen lassen.

Größe der endogenen und exogenen Harnsäureausscheidung bei der Gicht.

Die Größe der Harnsäureausscheidung bei der Gicht muß aus den oben auseinandergesetzten Gründen nach den Gesichtspunkten der endogenen und exogenen Harnsäureausscheidung bewertet werden. Darum verlieren alle früheren Untersuchungen an Wert, die nicht nach jenen Prinzipien ausgeführt sein konnten. Die alte *Garrod*sche Anschauung, nach der der Gichtiker weniger Harnsäure ausscheidet als der Gesunde, trifft im großen und ganzen zu. *Brugsch* und *Schittenhelm*[88] haben auf Grund eigener Untersuchungen zusammen mit denen in der Literatur vorliegenden die endogenen Harnsäurewerte bei der Gicht in folgende Gruppen geteilt, indem endogene Harnsäurewerte von 0·0—0·3 als unternormal niedrig, 0·3—0·4 für normal niedrig und 0·4—0·6 normal hoch, über 0·6 als übernormal hoch bezeichnet werden. Dabei ergibt sich, daß 1. unternormal niedrig (zwischen 0·0—0·3 *g* $\overline{\text{U}}$ pro die) 43% der Fälle sind, 2. normal niedrig (zwischen 0·3—0·4 $\overline{\text{U}}$ pro die) = 36%, 3. normal hoch (zwischen 0·4—0·6 $\overline{\text{U}}$ pro die) 21% der Fälle sind, daß sich indessen bei der Gicht keine übernormal hohen Werte (über 0·6 *g* pro die) finden. Diese Werte sind an Gichtikern im anfallsfreien Intervall gewonnen, die oft auf monatelange purinfreie Diät gesetzt worden waren. Gleichzeitig hat sich aus den Untersuchungen ergeben, daß die Konstanz der endogenen Werte in der anfallsfreien Zeit beim Gichtiker genau die gleiche ist wie beim Gesunden. Auf die Eigenheiten der endogenen Harnsäureausscheidung im Anfall soll zusammenhängend bei der stoffwechsel-pathologischen Beschreibung des Gichtanfalles weiter unten eingegangen werden.

Wir wollen jetzt die Frage diskutieren, wie verhält sich der exogene Purinstoffwechsel bei der Gicht.

Gibt man einem Gichtiker Nucleoproteide, bzw. eine bestimmte Menge von Purinbasen per os, so wird hier, als wichtigste Eigentümlichkeit, die exogene Harnsäure nicht innerhalb von 24 oder 48 Stunden wie beim Gesunden

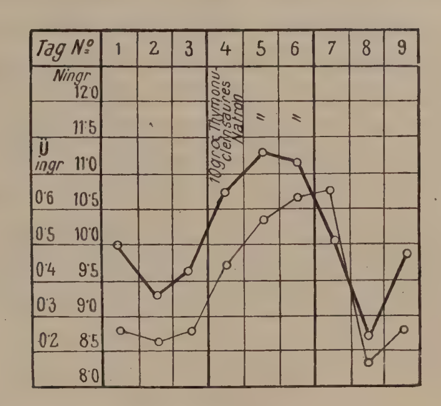
eliminiert, sondern die Ausscheidung der exogenen Harnsäure erstreckt sich über mehrere Tage, oft über 4 und 5 Tage, wobei, verglichen mit dem Gesunden, die absolute Menge der exogenen Harnsäureausscheidung geringer ist. Da nach den Untersuchungen von *Brugsch* und *Schittenhelm* in dem entsprechenden Maße gleichzeitig die Harnstoff- und Ammoniakausscheidung in die Höhe geht, so zogen die Autoren damals den Schluß, daß bei Verfütterung von Purinkörpern die Harnstoffbildung und Harnsäureausscheidung verlangsamt vor sich geht, wobei der Faktor der Purinbasenumsetzung durch den in die Länge gezogenen Prozeß relativ vergrößert wird. An den tatsächlichen Verhältnissen läßt sich auch heute nicht rütteln, es fragt sich nur, wodurch kommt diese Verlangsamung des Umsatzes zu stande. Zwei Faktoren sind ja im exogenen Harnsäurestoffwechsel, wie oben auseinandergesetzt ist,

Fig. 10.

Beim Gichtiker.



Beim Gesunden.



Harnsäureausscheidung (dicke Linie) und Stickstoffausscheidung (dünne Linie) nach Zufuhr von thymonucleinsaurem Natron.

in erster Linie wichtig, das sind Darm und Leber. Die Leber vermag Purinbasen, schon physiologischerweise, zu retinieren, und dieser Umsatz der Leber wird auf nervösem Wege reguliert (Sympathicus); anderseits vermag der Darm, der ja die Nucleinsäure aufspaltende Fermente besitzt und nicht nur für Aufspaltung dieser, sondern auch für deren Resorption verantwortlich ist, ohneweiters eine verlangsamte Bildung der exogenen Harnsäure bei relativ vermehrter Harnstoffbildung aus den Purinbasen zu stande kommen zu lassen, allein durch eine verlangsamte Resorption, die in den unteren Darmabschnitten zu einer bakteriellen Aufspaltung der Purinbasen führen kann. Aber auch wenn man von dieser Möglichkeit absehen will, kann das längere Verweilen der Purinbasen in der Leber zu einer entsprechenden Vermehrung der Harnstoffausscheidung aus der Leber führen, indem gewissermaßen das Purinbasendepot andere stickstoffhaltige Bestandteile der Leber verdrängt und sie in den Umsatz wirft. Dadurch käme es dann zu einem der Purinbasenreten-

tion entsprechend vermehrten Harnstoff-, bzw. Ammoniakumsatz, ohne daß man deshalb ohneweiters eine völlige Zerstörung des Restes der Purinbasen über die Harnsäure hinaus hinter der Darmwand anzunehmen gezwungen wäre (zu einem geringen Teile wird allerdings sicher die Harnsäure zerstört). Das Wichtigste bleibt deshalb die zeitliche Störung des exogenen Purinumsatzes, die nur auf Anomalien des fermentativen Apparates beruhen kann, wobei die Rolle der Leber als Organ eine nicht zu unterschätzende sein muß. Die Definition dieser Störung als Purinstoffwechselstörung bleibt jedenfalls zu Recht bestehen, und sie ist es auch, die die Gicht in jeder Beziehung auszeichnet, indem sie uns selbst in anfallsfreien Zeiten die Diathese zeigt und uns anderseits auch durch Beziehungen auf bestimmte Organe (Leber, Darm) eine Vermittlung gibt zwischen gewissen klinischen Eigentümlichkeiten der Gicht, nämlich der Leberschwellung, den Darmanomalien in Anfallszeiten, und anderseits der vorhandenen Harnsäurestoffwechselstörung. (Wir sind hier nicht im einzelnen auf die Störungen des Harnsäurestoffwechsels eingegangen, haben es auch versäumt, hier die literarischen Nachweise anzuführen, wir verweisen in dieser Beziehung auf *Brugsch* und *Schittenhelm*: „Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen." (Gustav Fischer, 1910), in welchem bis zu diesem Jahre die Literatur ausführlich angegeben ist. Nur die späteren Arbeiten[84, 85, 86] finden sich im Literaturverzeichnis. Über die Größe der Purinbasenausscheidung bei der Gicht, bzw. beim Gesunden sind wir des ferneren hinfortgegangen; das praktische Interesse daran ist ein zu geringes. Die Anführungen dieser Untersuchungsergebnisse würden auch zu keiner abweichenden Darstellung der geschilderten Verhältnisse führen (vgl. auch *Brugsch*[87]).

Harnsäure im Blute.

1848 gab *Garrod* die Tatsache bekannt, daß im Blute der Gichtkranken Harnsäure vorhanden sei. Der Nachweis der Harnsäure geschah durch die Murexidprobe, nachdem die Harnsäure durch Essigsäure an einem in Blutserum eingelegten Faden zum Ausfallen gebracht war (Fadenprobe). Die Befunde wurden später durch exaktere Methoden erweitert und bestätigt, und nachdem sie auch auf den Gesunden, den Arthritiker, Nephritiker, Leukämiker und andere Erkrankungen ausgedehnt worden sind, kann man heute zusammenfassend folgendes sagen:

Stets enthält das Blut des Gichtikers nachweisbare Mengen Harnsäure, u. zw. auch bei purinfreier Diät (*Brugsch* und *Schittenhelm*[88]*). Letztere Tatsache ist insofern (diagnostisch) wichtig, als der Gesunde nach purinfreier Diät keine deutlich nachweisbare Harnsäure im Blute hat. Es läßt sich Harnsäure im Blute des Gichtikers auch nach monatelang durch-

* *Bloch*[89] hat bei zwei purinfrei ernährten Gichtikern in einem Falle Harnsäure, im anderen Falle keine Harnsäure gleichzeitig mit uns gefunden. Wir konnten an einer größeren Reihe purinfrei ernährter Gichtiker stets Harnsäure im Blute nachweisen.

geführter purinfreier Diät nachweisen (*Brugsch* und *Schittenhelm*[88]). Von anderen Erkrankungen, die noch Harnsäure im Blute aufweisen, sind die Nephritiden mit Retention harnfähiger Stoffe, vor allem die Schrumpfnieren zu nennen, ferner die Leukämien, die Pneumonie nach der Krise. Auch nach ausgedehnteren Röntgenbestrahlungen der Haut zeigt das Blut vorübergehend Harnsäure.

Die Anwesenseit von Harnsäure im Blute bezeichnen wir als **Urikämie.** Die Gicht ist also ausgezeichnet durch eine konstante Urikämie; durch eine endogene und eine exogene. **Diagnostisch wichtig ist die konstante endogene Urikämie.**

Einiges zur Methodik des Harnsäurenachweises im Blute.

Einer der diffizilsten Punkte der ganzen Gichtdiagnostik ist entschieden der Harnsäurenachweis im Blute. Das können wir aus eigener, langjähriger Erfahrung bestätigen. Ein negativer Harnsäurebefund im Blute kann oft auf ungeübte Hände zurückgeführt werden. Das liegt vor allem an der Schwierigkeit der Enteiweißungsmethoden. Des weiteren ist unseres Erachtens Vorbedingung, falls der Versuch Anspruch auf Sicherheit erheben soll, die Verarbeitung einer hinreichend großen Menge von Blut (60—100 cm^3) und die Entnahme des Blutes, nachdem der Patient drei Tage auf purinfreie Diät gesetzt worden ist.

Wir haben uns bisher stets der einfachen Methode der Enteiweißung durch Sieden mit Essigsäure oder Monalkaliphosphat bedient und die Harnsäure im Filtrat nach *Krüger* und *Schmid* bestimmt, eine Methode, mit der wir persönlich über 1—2 *mg* Harnsäure in 100 cm^3 Blut nachzuweisen in der Lage sind. Bis zu 1—1½ eventuell 2 *mg* Harnsäure dürfte der Harnsäuregehalt des purinfrei ernährten normalen Menschen sein (*Wiechowski*[90]).

Auf Veranlassung von *Schittenhelm* hat jüngst *Schneller*[91] die Methode dadurch zu verfeinern versucht, daß er die Harnsäure zuerst durch Formaldehyd in eine leichtlösliche Harnsäureverbindung überführt. Weil die Methode empfehlenswert ist, führen wir sie hier an.

In 1 *l* Wasser werden 10 *g* Monokaliumphosphat gelöst und 10 cm^3 Formaldehydlösung (Formaldehyd solutus des Deutschen Arzneibuches), die, falls sie sauer reagiert, mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert wird, zugesetzt. Dann wird das Blut, 100 cm^3 oder, wenn möglich, mehr, hineingegossen und die Flüssigkeit unter beständigem Umrühren zum Sieden erhitzt und so lange auf dieser Temperatur erhalten, bis sich das Eiweiß vollständig abgeschieden hat. (Oder: Man bringt das Blut tropfenweise in die zum Kochen erhitzte Lösung von Kalium biphosphoricum und Formaldehyd.)

Dann wird durch ein gehärtetes Filter abgenutscht und der Niederschlag mit heißem Wasser ausgewaschen. Das Filtrat, das wie reines Wasser aussehen muß und beim Abnutschen nicht schäumen darf, wird auf etwa 100 cm^3 eingedampft. Dann wird es in ein genügend großes Becherglas gebracht. Sind in der Abdampfschale noch Rückstände, die sich nicht wegspülen lassen, so wird die Schale mit wenig stark verdünnter Lauge ausgespült. Der Inhalt des Becherglases wird mit etwa 2 *g* Natriumacetat und 10 cm^3 käuflicher Natriumbisulfitlösung (*Kahlbaum*) zum Kochen erhitzt und nach Zusatz von 10 *cm*

10%iger Kupfersulfatlösung mindestens 3 Minuten im Sieden erhalten. Der entstandene Niederschlag wird durch ein Faltenfilter filtriert, mit heißem Wasser so lange gewaschen, bis das Filtrat farblos abläuft, und zuletzt mit heißem Wasser in das Becherglas, in dem die Fällung vorgenommen wurde, zurückgespritzt. Mann kann auch den Niederschlag mit Filter in das Becherglas bringen. Nun wird mit Wasser auf etwa 100 *cm*³ aufgefüllt, zum Sieden erhitzt und zur Zersetzung des Kupferoxydulniederschlages Schwefelwasserstoff durchgeleitet: dann wird nach Zusatz von 10 *cm*³ 10%iger Salzsäure noch einige Minuten weiter gekocht und siedendheiß abgenutscht und der Niederschlag mit heißem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird auf einige Kubikzentimeter eingedampft, in eine kleine Abdampfschale gebracht, die große Schale mit einigen Tropfen verdünnter Lauge nachgespült, damit keine Harnsäure zurückbleibt, und mit Salpetersäure zur Murexidprobe eingedampft. Die Murexidprobe entsteht nicht am Grunde der Schale, sondern über dem Bodensatz als roter Ring.

Zur quantitativen Bestimmung fällt man am besten die Harnsäure erst mit Kupfer und dann noch einmal mit ammoniakalischer Silberlösung.

Die Methoden, die in wenigen Kubikzentimetern die Harnsäure nachzuweisen versprechen, sind nach unseren Erfahrungen nicht absolut zureichend, um eine exakte Harnsäurebestimmung des Blutes zu ermöglichen. In erster Linie gilt das von der Methode von *Röthlisberger.* Die Methode von *Kowarsky*[92] kann nur im positiven Falle als entscheidend gelten. Neuerdings hat *Gudzent*[93] durch das Dialysierverfahren den Harnsäurenachweis zu vereinfachen versucht. Wir haben dieses Verfahren, nachdem wir vor Jahren mit *Schittenhelm* durch Dialyse die Harnsäure aus dem Blute in jedem Falle zu gewinnen vergeblich versucht hatten, nicht wieder aufgenommen. Von dem oben genannten Verfahren (Enteiweißungsverfahren) können wir jedenfalls bei einigermaßen laboratoriumsgeübten Händen Sicherheit versprechen.

Die Menge der Harnsäure im Blute des Gichtikers?

Berechnet man die im Blute des Gichtikers gefundene Harnsäure auf 100 *cm*³ Blutserum und Mononatriumurat, so enthält das Gichtblutserum prozentisch bei gemischter Diät 4—20 *mg* Mononatriumurat, meist über 10 *mg*, wobei sich, nach den in der Literatur vorliegenden Zahlen keine sehr erheblichen Differenzen zwischen der Anfallszeit und dem anfallsfreien Intervall ergeben. Bei purinfreier Diät enthält nach unseren Untersuchungen das Gichtikerblutserum gewöhnlich unter 10 *mg* Mononatriumurat (6—10 *mg*); öfters fanden wir im Anfall oder unmittelbar vor dem Anfall beim purinfrei ernährten Gichtiker Werte zwischen 10—20 *mg* Mononatriumurat. (Noch nicht veröffentlichte Versuche.) **Wir können also sagen, daß unmittelbar vor, bzw. in der ersten Phase des Anfalles der Harnsäuregehalt des Gichtikerblutes größer ist als in der intervallären Zeit.**

Bei denjenigen Fällen von Gicht, bei denen gleichzeitig eine Schrumpfniere vorhanden ist, zeigt sich gleichfalls, auch im Anfallsintervall, der Harnsäuregehalt des Blutes erhöht (Werte zwischen 10—20 *mg* und darüber!).

In welcher Form ist die Harnsäure im Blute des Gichtikers enthalten und wie sind ihre Löslichkeitsbedingungen?

Nachdem *Brugsch* durch seine Untersuchungen das Bestehen einer organischen Verbindung im Blute nachgewiesen hat, hat *Gudzent*[94–96] aus physikalisch-chemischen Gesichtspunkten den Beweis zu erbringen versucht, daß die Bindung der Harnsäure im Blute nur eine salzartige sein kann, u. zw. in der Form des Mononatriumurats. *Gudzent* hatte des ferneren gezeigt, daß die Harnsäure zwei Reihen primärer Salze bildet, die sich lediglich durch ihre Löslichkeit unterscheiden. Die erste Reihe (*a*-Salze) ist unbeständig und geht vom Momente ihrer Entstehung in wässeriger Lösung über in die beständige Reihe (*b*-Salze). *Gudzent* deutet den Vorgang als eine intramolekulare Umlagerung, entsprechend den 2 tautomeren Formen der Harnsäure, wonach die *a*-Salze der Lactamform den *b*-Salzen der Lactimform entsprechen.

Lactamurat ⟶ Lactimurat.

Die Löslichkeit bei 37° im Wasser beträgt

bei der Lactamform im Liter 2·1300 *g*
" " Lactimform " " 1·4085 "

Gudzent (l. c.) zeigte nun, daß sich auch im künstlichen Serum die Umwandlung der labilen Lactamform in die stabile Lactimform vollzieht und daß der Löslichkeitswert für die unstabile Form für 100 cm^3 Serum

18·4 *mg* Lactamform
und 8·3 " Lactimform beträgt.

Dabei zeigte sich zwischen den berechneten Löslichkeitswerten und den experimentell gefundenen eine gute Übereinstimmung.

Bezieht man diese Werte auf die Blutharnsäurewerte der Gicht, so kommt man in der Annahme, daß die Harnsäure im Blute als Lactimform vorhanden sei, zu dem Resultat, daß bei purinfreier Ernährung der Gichtiker ein harnsäuregesättigtes oder wenigstens annähernd gesättigtes Blut aufweist, bei purinhaltiger Ernährung ein harnsäureübersättigtes Blut.

So klar nach den Untersuchungen von *Gudzent* die Harnsäureverhältnisse im Blutserum auch zu liegen scheinen, so sind wir aber, wie der Fortschritt der Wissenschaft es lehrt, nicht berechtigt, die Verhältnisse als definitive für die Gicht anzusehen, u. zw. aus dem einfachen Grunde, weil die Harnsäure im Blutserum auch in kolloidaler Form existieren kann, ja hier die günstigen Bedingungen zu einer derartigen Lösung finden würde. *Bechhold* und *Ziegler*[95] hatten schon 1909, also fast gleichzeitig mit *Gudzent*, die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure im Blutserum studiert und waren zu folgenden Ergebnissen gekommen:

Die Löslichkeit der Harnsäure im Wasser beträgt bei 37° 1 : 15.500 der Harnsäure im Serum (Überfüllung) 1 : 1100, (Füllung) 1 : 1925; die Löslichkeit des Mononatriumurats in Wasser (Mischprodukt) 1 : 665, des Mononatriumurats in Serum (Mischprodukt) 1 : 40.000.

Es ergab sich also schon aus diesen Untersuchungen die gute Löslichkeit von Harnsäure im Blutserum im Gegensatz zu der Löslichkeit des Mononatriumurats im Blutserum, dessen Löslichkeit annähernd mit der von *Gudzent* für das Lactamsalz berechneten Löslichkeit übereinstimmt. Die von *Gudzent* gegen die *Bechhold-Ziegler*sche Arbeit erhobenen Einwände sind heute nicht mehr stichhaltig, nachdem jetzt einwandfrei die kolloidale Löslichkeit der Harnsäure im Blutserum durch *Schade*[97] bewiesen worden ist. Dadurch gewinnt natürlich die Frage der Harnsäurelöslichkeit im Blutserum eine ganz neue Bedeutung und bringt auch die Befunde von *Gudzent* bezüglich einer Lactam- und Lactimform ins Wanken. Die Frage spitzt sich jetzt zu, inwieweit existiert tatsächlich die kolloidale Phase der Harnsäuredispergierung im Blutserum, und liegt hier der Unterschied zwischen dem Gichtiker, Normalen und Leukämiker? Die Lösung dieser Frage jetzt hypothetisch zu versuchen, ist überflüssig, zumal da uns die nächste Zeit mit derartigen Untersuchungen beschenken wird; wir selbst beteiligen uns auch an dem Versuche der Lösung dieser Frage. (Vgl. übrigens weiter unten die Auseinandersetzung von *F. Munk*, p. 205.)

Die Ursache der Harnsäurevermehrung im Blute bei der Gicht.

Die alte *Garrod*sche Lehre besagt, die Harnsäureretention bei der Gicht beruhe in einer funktionellen Störung, später in einer anatomischen Läsion der Niere. Diese übrigens auch schon früher vielfach angefochtene Hypothese hat sich bis zu den Anschauungen von *Levison*[98] und *Luff*[99] verdichtet, wonach jede Gicht gewissermaßen eine latente Schrumpfniere darstelle, durch die es zu einer Harnsäureretention im Blute komme. Andere Autoren haben allerdings immer wieder das rein funktionelle Moment der Harnsäureretention durch die Nieren hervorgehoben. Legt man den Maßstab neuer Untersuchungsmethodik an diese Frage, so hat ja zunächst die Retention der Harnsäure durch eine Insuffizienz der Nieren viel Verlockendes an sich. Bedenkt man den harnsäuregesättigten Blutwert, wobei man, wie *Brugsch*[100] nachwies, sogar einen niederen endogenen Harnsäurewert findet, so wäre die einfachste Erklärung eben die, die Niere hat die Harnsäure nicht aus dem Blut herausgelassen. Die Dinge liegen indessen noch komplizierter. Zunächst kann man beweisen, daß die Mehrzahl der Gichtiker und gerade in Zeiten schwerster Anfälle große Harnsäuremengen durch den Harn ausscheiden können (s. p. 197), zweitens haben *Brugsch* und *Schittenhelm* gezeigt, daß bei der Gicht der endogene Harnsäurewert des Blutes im allgemeinen ein konstanter (relativ niedriger) Wert ist, während bei der harnsäureretinierenden Nephritis, und das sind vor allem Schrumpfnieren, dieser Wert wechselnd, bald hoch, bald niedrig, je nach dem Stadium der renalen Dekompensation ist, d. h. je nach dem Insuffizienzgrade der Nieren wechselt. Drittens bewiesen

sie, daß diejenige Menge verfütterter Purinbasen, die bei klinisch völlig nierengesunden Gichtikern nicht als exogene Harnsäure ausgeschieden wird, als Harnstoff eliminiert wird, und viertens lieferten sie den Beweis, daß sich bei exogener Harnsäurebildung bei diesen nierengesunden Gichtikern die Harnsäure keineswegs hinter den Nieren anstaut. Während man nämlich bei Gesunden nach Verfütterung von Nucleinsäure in größerer Menge einige Stunden nach der Verfütterung bereits den Bluthamsäurewert beträchtlich ansteigen sieht, bleibt dieser Anstieg nach ihren Untersuchungen sowohl einige Stunden nach der Verfütterung als auch 1, 2 Tage darnach aus, wenn auch natürlich der Blutharnsäurewert um ein gewisses ansteigen muß.

Hierin liegt für die Autoren der Grund, die primäre Ursache der Harnsäureüberhäufung des Blutes nicht in den Nieren zu sehen, und das veranlaßte sie auch, zwei Grundformen der gichtischen Urikämie abzugrenzen: die Stoffwechselgicht und die Nierengicht. Es fragt sich aber nun, wie kommt denn diese Urikämie bei der Gicht in den reinsten Fällen zu stande? Durch die Versuche von *Umber* und *Retzlaff*, die auch vielfach bestätigt worden sind, hat sich gezeigt, daß, wenn man Gichtikern Harnsäure in Piperazin in die Venen einspritzt, dann die meisten Gichtiker, u. zw. auch solche, die klinisch gesunde Nieren haben, die Harnsäure etwas verschlechtert ausscheiden. (Wenn man alle in der Literatur vorliegenden Erfahrungen zusammennimmt, so ist die Ausscheidung beim Gichtiker im Durchschnitt nur um ein weniges schlechter als beim Gesunden.) Es muß also auch den Nieren ein gewisser, wenn auch geringer Anteil an den Blutharnsäurewerten durch verminderte Harnsäureausscheidung zukommen, darüber ist fraglos nicht hinfortzukommen; die Ursache muß nur weiter oben liegen. Man könnte sich ja allerdings denken, daß die Harnsäurezerstörung bei der Gicht Not gelitten hat und daß kompensatorisch darum die Harnsäure im Blute zurückgehalten würde. Indessen ist wahrscheinlich das Ausmaß der physiologischen Harnsäurezerstörung so gering, daß diese Annahme vielleicht fallen muß. Eine andere Annahme ist viel plausibler, sie wird uns selbstverständlich aus den technisch ja leichter übersehbaren Verhältnissen des Kohlenhydratstoffwechsels. Es muß eine Beziehung zwischen dem Schwellenwert für die Harnsäureausscheidung in der Niere und für das Depot der Purinbasen in der Leber bestehen. Je sparsamer gewissermaßen die Leber ist, desto sparsamer wird auch die Niere sein oder umgekehrt. Es ist durchaus verständlich, daß, wenn der Umsatz gestört ist, auch reflektorisch der Schwellenwert der Niere für die Harnsäureausscheidung geändert wird. Es braucht sich dabei nicht nur um die Leber zu handeln, sondern auch andere Organe, die mit dem Purinstoffwechsel zu tun haben (z. B. Darm, Muskel), mögen eine Rolle spielen,

die wir heute noch nicht determinieren können. Wir können faktisch die Verhältnisse in die Formel von *Brugsch* u. *Schittenhelm* prägen, daß die reine Gicht mit klinisch intakten Nieren ausgezeichnet ist:

Durch verlangsamte Harnsäurebildung (vielleicht verlangsamte Zerstörung?), verlangsamte Harnsäureausscheidung.

Das Sekundäre bleibt in den reinen Fällen das Ansteigen des Schwellenwertes für die Harnsäureausscheidung in den Nieren, das Primäre die Störung der Bildung. Demgegenüber gibt es Fälle von Schrumpfniere, bzw. chronischer Nierenentzündung, bei denen eine anatomische Erkrankung der Nieren die Ursache für die Harnsäurestauung im Blute abgibt, hier liegt das Primäre dann in der Niere.

Warum kommt es zum Ausfallen von Mononatriumurat in den Geweben?

Nimmt man an, daß die Harnsäure im Blute als Mononatriumurat enthalten ist, u. zw. in Geweben als Lactimform, so wäre sie in übersättigter Lösung enthalten. Die Lactimform bildet sich ja aus der Lactamform innerhalb weniger Tage. Da tatsächlich eine verlangsamte Harnsäureausscheidung bei der Gicht besteht, so wäre die Bildung der Lactimform durchaus möglich. Die Annahme einer bei purinfreier Diät harnsäuregesättigten, bei purinhaltiger Diät übersättigten Blutlösung wäre gerechtfertigt, das Ausfallen des Urats also an sich leicht verständlich. Nimmt man die Harnsäure in kolloidaler Lösung im Blutserum an, so muß die Ursache ihrer Ausfällung in den Schutzkolloiden des Serums liegen (vgl. weiter unten, p. 205). Die Frage bleibt nur, warum fällt die Harnsäure an bestimmten Prädilektionsstellen aus, d. h. vor allen Dingen im Knorpel, Knochen, Haut, Unterhaut, d. h. generell in den Geweben der Bindesubstanzreihe. Es mag ja das wohl in dem trägeren Stoffwechsel beruhen, den die Intercellularsubstanz besitzt, aber damit ist das Phänomen, das ja faktisch existiert, nicht eindeutig erklärt. Es müssen Beziehungen zwischen diesen Geweben zur Harnsäure bestehen, über die wir in allen Einzelheiten noch nicht aufgeklärt sind, die sich aber in vitro durch die Knorpelversuche (*Almagia*[101], *Brugsch* und *Citron*[102], s. a. [103]) demonstrieren lassen und für die wir in der Voraussetzung einer kolloidalen Lösung von Harnsäure im Blute eine bessere Deutung haben (s. p. 205).

Die stoffwechselpathologischen Eigentümlichkeiten des Gichtanfalls.

a) Die Harnsäurekurve.

Bei gemischter Diät ist unmittelbar vor dem Anfall die Harnsäureausscheidung vermindert (*Magnus-Levy*[104]), im Anfall vermehrt (*His*[105]). Bei purinfreier Diät fand *Brugsch*[106] gleiche Verhältnisse. Die Vermehrung der

Harnsäurewerte im Urin setzt unmittelbar nach dem Anfall ein, erreicht am ersten oder zweiten, mitunter auch am dritten Tage nach dem Beginn des Anfalls seinen Höhepunkt und fällt allmählich decrescendo ab. Mit dem Aufhören aller Erscheinungen seitens der bei dem Anfall beteiligten Gelenke pflegt auch die Harnsäurevermehrung im Urin zu sistieren, resp. nur um 1—2 Tage länger als die Gelenkaffektionen anzuhalten. Unmittelbar vor dem Anfall ist eine Harnsäuredepression zu konstatieren, die sich meist über mehrere Tage erstreckt (1—4 Tage) (*Brugsch*[106]); der Übergang von dem vorhergehenden Harnsäurewerte zu diesem niedrigen, dem Anfall vorausgehenden Werte, kann ein mehr allmählicher oder ein jäher sein, je nachdem die Anfälle in kürzerer oder weiterer Entfernung dazwischen stehen. Nach

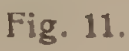
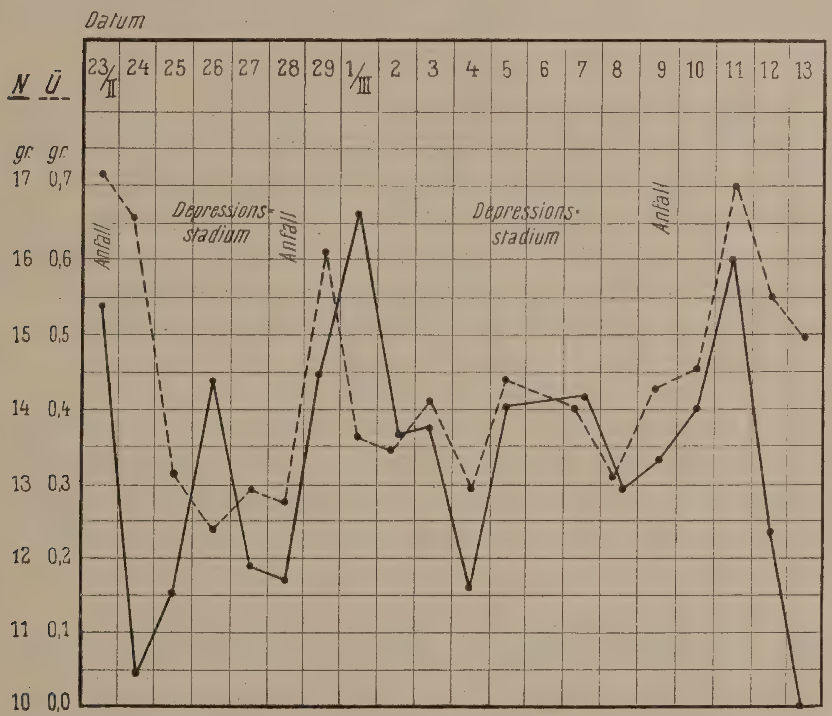


Fig. 11.



Kurve der Stickstoff- (N-) und Harnsäure- (Ü-) Ausscheidung im Anfall.

den Anfällen finden wir ebenfalls stets einige Tage später ein Herabgehen der Harnsäurekurve unter den endogenen Normalwert. Wir finden also drei Stadien in der Kurve des Anfalls. Das erste anakritische Depressionsstadium, ferner das Stadium der Harnsäurevermehrung, und das zweite postkritische Depressionsstadium; zur Zeit des ersten Depressionsstadiums, wie zur Zeit der vermehrten Harnsäureausscheidung ist der Harnsäuregehalt des Blutes vermehrt (*Brugsch*).

b) Stickstoff-Stoffwechsel.

Man hat bald Stickstoffretention, bald vermehrte Stickstoffausscheidung zur Zeit der Anfälle gefunden. Wenn man diese Werte auf die einzelnen Stadien im Anfall bezieht, so erhält man positive Stickstoffbilanzen gewöhnlich im ersten und zweiten Depressionsstadium, negative Stickstoffbilanzen im Harnsäureausscheidungsstadium. Da, wie *Brugsch* beobachtet hat, bei der Gicht zu Zeiten der Anfälle gewisse Schwankungen der Wasserausfuhr durch die Nieren zu beobachten sind, die sich in einem Parallelismus zwischen der Harnsäureelimination, der Stickstoffausscheidung und der Urinmenge zeigen, so wird man in der Hauptsache wohl diese Alteration des Stickstoff-Stoffwechsels auf die Anomalien besserer oder schlechterer Ausspülung der Schlacken aus dem Körper zurückführen können, ohne diesen Dingen eine besonders hohe Bedeutung beilegen zu müssen (*Vogt*[107], *Kaufmann* und *Mohr*[108], *Brugsch*[106]).

c) Darmresorption.

Eine Eigentümlichkeit des Gichtikers zu Zeiten der Anfälle ist, wie hier hervorgehoben sein mag, eine sich meist findende schlechtere Stickstoffresorption, wobei es allerdings dahingestellt sein mag, ob der größere Stickstoffverlust in den Faeces bei den Gichtikern (über 8% des eingeführten Stickstoffs) auf vermehrte Sekretion der Darmsäfte oder verschlechterte Resorption zurückzuführen ist, jedenfalls aber gibt diese, wenn auch geringgradige Störung im Hinblick auf die Rolle des Darms zu denken.

Der Gesamtumsatz.

Der Gesamtumsatz des Gichtikers, der außerhalb der Anfälle durchaus normal ist (*Magnus-Levy*), zeigt sich auch im Anfall nicht gegenüber der Norm verschoben, was wir in einem Falle durch Untersuchung in der *Voit-Pettenkofer*schen Kammer beweisen konnten: wir fanden pro 1 *kg* Körpergewicht einen Umsatz von 35 Calorien (nicht publizierter Versuch).

Die arthritisch-uratische Entzündung und die Tophi.

Betrachtet man die Kurve der Harnsäureausscheidung im Anfall, so kommt man zu dem Resultat, daß jeder Anfall mit einer Entfernung von Harnsäure aus dem Körper einhergeht; kann man doch auch berechnen, daß die Mehrausscheidung von Harnsäure im Anfall mehrere Gramm über den endogenen Wert hinaus beträgt. Dadurch gewinnt der Gichtanfall eine besondere Bedeutung. Wenn man die Erfahrungen der Literatur benutzt, wonach in den kürzere oder längere Zeit vorher befallenen Gelenken oft keine Harnsäure mehr zu finden ist, so vermutet man sofort, daß durch den Anfall selbst abgelagerte Harnsäure zur Lösung und dann zur Ausschwemmung gebracht worden ist. Nach experimentellen Erfahrungen wissen wir nämlich, daß subcutan injizierte Harnsäure in Mononatriumurat übergeführt wird, dieses

entzündungserregend wirkt und schließlich durch Phagocytose zur Resorption gebracht wird. Das Wesen des arthritisch-uratischen Prozesses aber ist Hyperämie des Gewebes mit Exsudation in das Gewebe, bzw. in die Gelenkhöhlen hinein, natürlich mit gewissen parenchymatösen Veränderungen. Die Entzündung führt aber ebenfalls zur Lösung der Urate. Es fragt sich nur, wirkt beim Menschen das Mononatriumurat entzündungserregend, indem es in krystallinischer Form als solches abgelagert wird, oder fällt die Harnsäure aus der kolloidalen Lösung des Serums aus und wird dann in krystallinisches Mononatriumurat umgewandelt? Diese Frage ist natürlich nicht ohneweiters zu beantworten; ebenso die zweite Frage, ob ein Anfall ausgelöst wird unmittelbar im Momente des Ausfallens des Mononatriumurats, oder ob das Mononatriumurat schon längere Zeit vorher ausgefallen sein darf und erst eine Änderung des Gewebes oder des Serums den Anfall herbeiführt. Wir können indessen doch einige Punkte präzisieren. Die Tatsache, daß unmittelbar vor dem Anfall der Harnsäuregehalt des Blutes erhöht ist, zweitens die Tatsache, daß nach Verfütterung von Purinbasen (Hypoxanthin, Xanthin, Nucleinsäure) oft einige Stunden später ein Anfall auftritt, ferner die Tatsache, daß unmittelbar vor dem Anfall die Harnsäureausscheidung vermindert ist, spricht a priori sehr zu gunsten der Anschauung, daß es durch Anreicherung des Blutes mit Harnsäure zum Ausfallen der Harnsäure kommt, und daß die Bildung des Urats die Ursache der Entzündung ist. Weiter kennen wir gewisse experimentelle Tatsachen, die uns das Wesen der arthritisch-uratischen Entzündung auch näherzubringen geeignet sind. Es sind das Erfahrungen, die von *Pfeiffer*[109] und *van Loghem*[110] gemacht worden sind. *Pfeiffer* vermochte bei Injektion aufgeschwemmter reiner Harnsäure beim Menschen erst nach 12—18 Stunden eine entzündliche Reaktion zu erzielen. Die entzündliche Reaktion konnte verhindert werden durch große Dosen von Mineralsäure, dagegen verstärkten und verfrühten Alkalien die Reizerscheinungen. Diese Versuche wurden, wie gesagt, durch *van Loghem* gedeutet.

van Loghem spritzte einem Kaninchen in Wasser suspendierte Harnsäure unter die Haut ein und konnte bei systematischer mikroskopischer Untersuchung in Schnitten nach Stunden und Tagen feststellen, daß die eingespritzten Harnsäurekrystalle allmählich gelöst werden und daß sich an deren Stelle ein Niederschlag von Natriumurat bildet. Diese Uratablagerung besteht nach *van Loghem* aus den typischen Drüsenmassen von Krystallnadeln, welche auch die echten gichtischen Ablagerungen charakterisieren. Die Ähnlichkeit des experimentellen Tophus mit dem gichtischen ist nach einigen Tagen eine vollständige, nämlich dann, wenn alle Harnsäure geschwunden ist und nur Urate vorhanden sind. Auch in bezug auf die cellulären Vorgänge herrscht nach *van Loghem* vollständige Übereinstimmung. „Die experimentelle Uratablagerung e r z e u g t e i n e s t a r k e Reaktion der Umgebung; polynucleäre Leukocyten dringen hinein und leiten den phagocytären Prozeß ein, der mit Riesenzellen und Bindegewebsbildung weitergeht." Die Krystalle verschwinden

am Ende teils durch Phagocytose, teils durch Lösung in den Gewebsflüssigkeiten.

van Loghem vermochte nun durch Eingaben von Salzsäure per os diese Uratablagerungen und damit die entzündlichen Erscheinungen zu verhindern (eine Bestätigung erfolgte später durch *Silbergleit*[111]) und durch große Gaben Alkalien diese Uratablagerungen beim Hunde herbeizuführen.

van Loghem erörterte auch die Frage, ob der bei der Ausfällung der Urate sich abspielende, entzündliche Vorgang toxischer oder mechanischer Natur ist. *van Loghem* schließt sich der letzten Auffassung an; so sagt er: „Verfolgen wir die verschiedenen Stadien der experimentellen Tophi, so sieht man, daß die Entzündung sich unmittelbar der Krystallisierung anschließt. Solches stützt schon die Annahme eines mechanischen Reizes. Zweitens zeigen sich Schüttelmixturen von Uraten, in capillären Röhrchen unter die Haut des Kaninchens gebracht, chemotaktisch indifferent.“ Drittens macht die Auskrystallisierung des Natriumurats aus seinem Lösungsmittel den Eindruck, in sehr voluminöser Weise zu geschehen und zu mechanischer Lädierung sehr geeignet zu sein.

Wir möchten die Frage der Toxizität der Urate nicht als abgeschlossen betrachten, wenn auch namentlich durch die Versuche von *van Loghem* der Beweis erbracht zu sein scheint, daß nicht sowohl die präformierten Urate als das Mononatriumurat im Momente seiner Krystallisierung den Entzündungsreiz abgibt.

Ist uns so die arthritisch-uratische Entzündung durch die Harnsäure auch näher gebracht, so wissen wir natürlich noch nichts über die Gelenkschädigungen, die sich bei Gichtikern häufig über die Ablagerung hinaus finden, deren Natur ähnlich der des primär chronisch destruierenden Gelenkrheumatismus ist, wie wir oben auseinandergesetzt haben. Viel besser sind wir schon orientiert über die experimentelle Tophibildung. War, wie schon erwähnt, aus histologischen Befunden die Annahme *Ebsteins* zurückzuweisen, daß bei der Gicht der Nekroseherd, wie *Ebstein* es annahm, größer sei als das Feld der Uratablagerung (s. die Untersuchungen *Riehls*), so wissen wir experimentell durch die Untersuchungen von *Freudweiler* und *His* Genaueres über die Bildung der Tophi.

Die Untersuchungen von *Freudweiler* und *His*[112–116] zeigen, daß man durch Aufschwemmung von Mononatriumurat entzündliche, den Gichtherden analoge Herde erzeugen kann. Allerdings lagert sich bei Injektionen von Natriumurat dieses nicht krystallinisch ab, auch kommt es nicht zur Bildung einer Bindegewebskapsel, wohl aber zur Bildung eines Granulationswalles. *His* zeigte dann später, daß, wenn man diese Versuche mit gleichzeitigen Alkoholinjektionen kombiniert, auch die Umbildung in Krystalle und die Bildung der Bindegewebskapsel zu beobachten ist. Diese künstlich erzeugten Uratherde weisen also vollkommene Übereinstimmung mit den gichtischen Tophi auf. Daß wir es hier mit einer gichtischen Mononatriumuratwirkung zu tun haben, beweisen einmal Versuche von *Freudweiler* mit Injektion von

Calciumcarbonat, bei denen es zu weit geringeren Erscheinungen kam, sodann der Umstand, daß das Natronsalz der Harnsäure stärkere reaktive Erscheinungen auslöst als die reine Harnsäure, das Ammoniumsalz und das Kaliumsalz. *His*, der diese Versuche durch die Beobachtung des Verhaltens der Urate in Bauch- und Gelenkhöhlen vervollständigte, bestätigt diese *Freudweiler*schen Untersuchungen. Nach *His* sind also die Urate im stande, Entzündung und normale Nekrose zu erzeugen. Der Entzündungsreiz setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: einmal wirkt das Salz als Fremdkörper und erzeugt eine Granulationskapsel, die in eine fibröse Kapsel übergeht. Die zweite Wirkung soll sich auf das Innere wie die Umgebung eines frischen Herdes beziehen und ist auf das gelöste Urat zurückzuführen.

Aus diesen Untersuchungen erscheint die Frage des Auftretens der gichtischen Herde, sobald es zum Auskrystallisieren der Urate gekommen ist, als gelöst.

Die Einteilung der Gicht vom stoffwechselpathologischen Standpunkte aus.

Man kann die Einteilung der Gicht nach rein klinischen Gesichtspunkten gestalten, ähnlich wie es *Garrod* getan hat; man kann sie nach pathologisch-physiologischen Gesichtspunkten gestalten, eine solche Einteilung hat *Ebstein* versucht und neuerdings auch *Brugsch* und *Schittenhelm*[118]. Diese wählten als Basis ihres Standpunktes eine pathologische Betrachtungsweise, in die sie leicht die klinischen Begriffe einfügen konnten.

Man muß da zunächst zweierlei auseinanderhalten: den akuten Gichtanfall und die gichtische Diathese. Der erstere ist auf dem Boden der zweiten gewachsen, denn wer die gichtische Diathese besitzt, ist der Gefahr der mehr minder häufig sich wiederholenden Anfälle ausgesetzt. Das Wesentliche ist also die gichtische Diathese oder die Gicht im engeren Sinne. Hierfür läßt sich der Beweis führen, denn der Gichtiker zeigt in der anfallfreien Zeit, abgesehen von seiner Disposition zu neuen „Gichtanfällen“, eine Anomalie des Stoffwechsels, die sich in erhöhtem endogenen Harnsäuregehalt des Blutes, in meist niedrigen oder unternormalen endogenen Harnsäurewerten des Urins und in einer Störung des exogenen Harnsäurestoffwechsels, bestehend in verminderter und verschleppter Harnsäureausscheidung kundgibt. Diese Form der Gicht nennen wir **Stoffwechselgicht.** Die reguläre Form besitzt den typischen Verlauf, die irreguläre den atypischen.

Die zweite Form, der wir klinisch als Gicht begegnen, ist die **Nierengicht**: Wir haben da ein kardio-renales Syndrom, das klinisch im Vordergrund steht, ferner ein Parallelgehen der gichtischen Erscheinungen mit dem Insuffizienzgrade der Niere. Stark erhöhter, aber je nach der renalen Insuffizienz

wechselnder Harnsäuregehalt des Blutes, niedriger, inkonstanter, nach dem Grade der renalen Insuffizienz wechselnder endogener Harnsäurewert sind dieser Form eigen. Die exogene Harnsäure wird, je nach dem Zustande der Niere, retiniert und kommt auch als Harnstoff nicht wieder zur Ausscheidung.

Die reguläre und irreguläre Form sind Abarten des Verlaufs.

Häufig sind Kombinationen der Stoffwechselgicht mit Nierengicht, indem sich nämlich zu der Stoffwechselgicht noch eine Erkrankung der Nieren hinzugesellt.

Als dritte Form der Gicht hätten wir dann noch Gicht auf einer Harnsäureüberproduktion beruhend. Dazu dürfte auch die leukämische Gicht zu rechnen sein.

Die Nierengicht vom stoffwechselpathologischen Standpunkt.

Man hat bei Nierenentzündungen schon in vielen Untersuchungen sehr hohe Harnsäurewerte im Blute gefunden. Es sind das besonders Schrumpfnieren, u. zw. nicht nur primäre, sondern mitunter auch die sekundären Formen, bei denen es, wie schon oben erwähnt, zu starken Harnsäureablagerungen kommt. Man hat Werte bis zu 27 *mg* Harnsäure für 100 cm^3 Blut bei schweren Nierenentzündungen gefunden. Das stoffwechselpathologisch Unterscheidende zwischen dieser rein renalen Harnsäureretention und der mit schweren Nierenentzündungen nicht komplizierten Gicht liegt nun in folgendem: Man findet bei der reinen Stoffwechselgicht den endogenen Harnsäurewert relativ niedrig, den des Blutes bald abnorm hoch, bald wiederum sehr niedrig, u. zw. in Abhängigkeit von den Insuffizienzgraden der Nieren, ja man kann sogar unter Umständen den Harnsäuregehalt des Blutes vermissen. Nach unseren Erfahrungen ist dabei — unter purinfreier Nahrung — ein hoher endogener Blutharnsäurewert, der über 10—12 *mg* Urat für 100 cm^3 Blutserum beträgt, außerhalb der Anfallszeiten ohneweiters als der Ausdruck einer harnsäureretinierenden Nephritis anzusehen, d. h. also bei klinischen Gichtmanifestationen als Ausdruck der Nierengicht, bzw. der Kombination der echten Gicht mit renalen Erscheinungen. Diese Kombination der echten Gicht mit Symptomen der rein renalen Harnsäureretention sind relativ häufig. Klinisch ist die Unterscheidung nicht sehr schwer. Als charakteristisches Beispiel — allerdings schwerster Art — führen wir hier einen Fall an, den *Tollens* beobachtet hat.

Ein 76jähriger Maler (in der Anamnese Alkoholismus und Bleiintoxikation) hat seit ca. 10—15 Jahren eine Schrumpfniere. Die Gicht war etwa seit 25 Jahren vorhanden gewesen, erst reich an Anfällen, später mehr chronisch. Dieser Patient kam seit 1890 häufig ins Krankenhaus. In den letzten Jahren nur dann, wenn Inkompensationserscheinungen der Nieren auftraten: wenig Urin, Ödem, viel Eiweiß im Urin, heftiges urämisches Asthma; dazu kamen noch Beschwerden seitens des besonders nach links stark hypertrophischen Herzens, dessen unregelmäßige Herztätigkeit schwere myokarditische Veränderungen annehmen ließ. Schwere arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße waren außerdem vorhanden. Und jedesmal, wenn so die Schrumpfniere schwere Erscheinungen

machte und die Ausscheidung durch die Niere stark beeinträchtigt war, zeigten sich auch gleichzeitig neue Exacerbationen der sonst ruhigen inaktiven Gicht, bestehend in Entzündungen, teilweisem Aufbrechen der Tophi und sehr schneller Zunahme der Ablagerungen der Harnsäure. Gelang es dann vielfach, die Niereninsuffizienz und die urämischen Störungen zu beseitigen, so pflegte auch regelmäßig der Gichtprozeß zur Ruhe zu kommen; die Gelenke wurden beweglicher, schmerzfreier. Die Harnsäureablagerung ging allerdings doch noch weiter, aber langsamer und ohne entzündliche Erscheinungen zumeist.

„Das Sektionsergebnis zunächst entsprach dem schon am Lebenden erhobenen Befunde reichlichster Harnsäureablagerungen sogar im Innern der Knochen, den Markräumen, von denen die der Finger völlig von weißlichen Harnsäureverbindungen angefüllt waren; in der Spongiosa der Gelenkenden, im Gelenkknorpel, in der Intima der Arterien, überall war reichlich Harnsäure deponiert. Die Nieren, die Schrumpfnieren höchsten Grades waren, waren ebenfalls mit Ablagerungen harnsaurer Salze durchsetzt ...“

Im allgemeinen ist die klinische Unterscheidung der Nierengicht von der reinen Form der Gicht, die ohne nephritische Erscheinungen einhergeht, eine leichte (s. w. u.).

Die hyperurikämische Form der Gicht.

Größere Schwierigkeit der Deutung vom stoffwechselpathologischen Standpunkt aus, vor allen Dingen der Deutung der Anfälle bietet diejenige Form der Gicht, bei der die Ursache der Harnsäurevermehrung im Blute in einer vermehrten Harnsäureproduktion zu suchen ist. Klinisch das beste Beispiel für diese Form geben die Leukämien. Bei Leukämien findet man in 63% der Fälle übernormale endogene Harnsäurewerte im Harn, d. h. über 0·6 *g* Harnsäureausscheidung und in 15% normalhohe Harnsäurewerte, d. h. 0·4 bis 0·6 *g* Harnsäure. Untersucht man das Blut der Leukämiker, so findet man unter Umständen abnorm hohe Blutharnsäurewerte, in 100 cm^3 wurden bis zu 23 *mg* Harnsäure beobachtet (*Magnus-Levy*[119]). Daneben allerdings auch hohe Purinbasenwerte (*Brugsch*[120]). Die Herkunft dieser Harnsäure im Blute und im Harn ist nicht schwer zu deuten. Sie muß sich aus dem Umsatz der weißen Blutkörperchen herleiten, so daß man gewissermaßen diese Fälle vergleichen kann mit abnorm hohen parenteralen Nucleinmahlzeiten. Bei einem derartigen hohen Harnsäuregehalt des Blutes fragt es sich, warum es nicht in den meisten Fällen der Leukämie zum Auftreten von Uratablagerungen, bzw. zur Gicht kommt.

Bisher sind in der Literatur nur 7 Fälle von Gicht bei Leukämie beschrieben (Literatur s. bei *Glückmann*[121]). Man wird sich indessen das Fehlen gichtischer Symptome so erklären müssen, daß, wie die Prüfung des Nucleinstoffwechsels ergibt, der Umsatz der Purine bei der Leukämie ein durchaus normaler und die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure ungestörte sind, und daß — falls etwa die Harnsäure kolloidal gelöst ist — es nicht zum Ausfallen der Harnsäure kommt, und falls sie als Mononatriumurat kreist, es nicht zur Bildung des Lactimurats kommt wegen der schnellen Ausscheidung der Harnsäure. Anders natürlich, wenn bei Leukämie einmal eine Störung der

Harnsäureausscheidung eintritt. In diesem Falle muß dann eine Umwandlung des Lactamsalzes in das Lactimsalz stattfinden und es zum Ausfallen der Urate kommen. Man kann die leukämische Gicht ja gewissermaßen nur als ein Paradigma für die Form der Gicht ansehen, die mit einer Überproduktion von Harnsäure einhergeht, und daß es solche Formen gibt, ist gar kein Zweifel.

Wir beobachteten Fälle von Gicht mit hohen endogenen Harnsäurewerten und starker Urikämie mit schweren polyartikularen Allgemeinsymptomen und relativ mäßigen Störungen des exogenen Purinstoffwechsels, die wir als hyperurikämische Form der Gicht in diese Klasse einbeziehen müssen. Die Fälle sind selten; wir werden auf sie noch weiter unten zu sprechen kommen (s. unter: Die polyartikuläre Form der Gicht, p. 212).

Anhang: Einige neuere Gichttheorien.

Es sind noch eine Reihe von Theorien über das Wesen der Gicht aufgestellt, von denen wir hier die wesentlichsten anführen. So hat *Minkowski* die Hypothese aufgestellt, daß die Harnsäure in einem gewissen Grade in organischer Bindung im Organismus existiere, zu einem anderen Teile als salzartige Verbindung, und daß gewissermaßen in dem pathologischen Verhältnisse freier, bzw. gebundener Harnsäure die Bedingung für die Urikämie gegeben sei. Zur Stütze seiner Anschauung für eine Bindung der Harnsäure in organischer Form zieht *Minkowski*[122] die Inosinsäure heran, in der die Purinbase nicht als Aminoverbindung enthalten ist, sondern als Oxydverbindung. *Minkowski* denkt an die Möglichkeit, daß der Abbau der Purinbasen im Organismus nur zu einem Teil in freier Form geschieht, zu einem anderen Teil im sog. Nucleotid. Es wäre dann nach *Minkowski* die Möglichkeit gegeben, gewissermaßen in der Inosinsäure das Hypoxanthin zur Harnsäure zu oxydieren und es resultierte die hypothetische organische Verbindung der Harnsäure mit der Phosphorsäure und einer Pentose. Dagegen läßt sich sagen, daß eine derartige Verbindung der Harnsäure bisher von den Physiologen noch nicht aufgefunden worden ist, und ferner, daß sich zur Evidenz beweisen läßt, daß eine organische Verbindung der Harnsäure im Blute weder beim Gichtiker noch beim Gesunden existiert.

Lichtwitz[123] sieht bei der Gicht die Fermentanomalie als das Sekundäre, die Niereninsuffizienz als das Primäre an. Er vertritt also gerade eine umgekehrte Auffassung gegenüber *Brugsch* und *Schittenhelm*. Träfe die Ansicht von *Lichtwitz* zu, so müßten die Fälle reinster Nierengicht und reinster Stoffwechselgicht sich bezüglich der Blutharnsäure gleichmäßig verhalten, was sie aber nach unseren Erfahrungen nicht tun.

His[124] sieht die Purinstoffwechselstörung bei der Gicht nur als einen Ausdruck der komplexen Gichtstörung an. Nach ihm liegt die Gicht in einer bisher noch unbekannten Noxe.

Durch die Forschungsergebnisse der physikalischen Chemie, insbesondere durch die Arbeiten von *Schade* und von *Lichtwitz* über die Bildung der Konkremente in der Galle und im Harn, wird man dazugeführt, auch für die pathologischen Niederschläge aus dem Blutserum die Gesetze der Kolloidchemie zu berücksichtigen. Einem derartigen Gedankengange *Fritz Munks*[125] folgen wir im nachstehenden. Der kolloide Charakter des Blutserums ist sehr kompliziert, wir finden hier alle erdenklichen organischen Kolloide vertreten. Physiologischerweise scheint dem Serum in sich selbst keine aktive Rolle im Haushalte des Organismus zuzukommen, es dient lediglich als Reaktionsmedium, bzw. als Transportmittel für die Lebensbedürfnisse der Zellen. Dieser Umstand erklärt es, daß unter physiologischen Verhältnissen ein Gleichgewichtszustand aller im Blute befindlichen Teile, sowohl der Elektrolyte als auch der Kolloide, erstrebt wird. Dies geschieht normalerweise unter ausschließlich reversiblen Reaktionen der einzelnen Komponenten untereinander. Jede irreversible Ausfällung muß dagegen als pathologisch angesehen werden.

Die wichtigste pathologische Ausfällung aus dem Serum ist die der Harnsäure, bzw. ihrer Salze, bei der Gicht.

Bekanntlich verhält sich die Harnsäure, obwohl 2 H-Ionen aus ihrem Molekül abdissoziieren können, in ihren physiologischen Verbindungen meist als eine basische Säure. Ihr einbasisches Natriumsalz krystallisiert mit einem Molekül H_2O und ist sehr schwer löslich. *Gudzent* stellte zwei isomere Formen seines Vorkommens fest, die ineinander übergehen können: die löslichen Lactame (bei 37° 0·0102 Moleküle löslich) und die schwerer lösliche Lactimform (bei 37° 0·0068 Moleküle löslich). Obgleich nun die Löslichkeit des Natriumurats durch die Anwesenheit anderer Na-Ionen herabgesetzt wird (z. B. durch die Anwesenheit von Kochsalz bis auf $^1/_{10}$, *His* u. *Paul*), so können nach *Bechhold* u. *Ziegler* dennoch bis zu 500 *mg* Harnsäure, in 1 *l* Serum, trotz dessen Kochsalzgehalt, gelöst erscheinen. Die letzteren Autoren machen für diese Steigerung der Löslichkeit die Kolloide des Blutserums verantwortlich. Auch *Lichtwitz* konnte die Wahrscheinlichkeit dartun, daß die Harnsäure und ihre Salze im Harn durch Kolloide in Lösung gehalten werden. Der Anteil der Kolloide ist dabei nicht eine reine Adsorptionswirkung, sie erweisen sich außerdem als sog. „Schutzkolloide". *Zsigmondy* konnte nämlich durch Zusatz hydrophiler Kolloide die Stabilität von Suspensionskolloiden und Suspensionen (z. B. Metallsole) gegen Elektrolyte, Erhitzen, Gefrieren und andere Einflüsse relativ unempfindlich machen. Dabei umhüllen die hydrophilen Kolloide die Suspensionskolloidphasen vollkommen. Eine ähnliche umhüllende Schutzwirkung liegt auch seitens der Eiweißkolloide gegenüber der Harnsäure und ihren Salzen vor. Kommt es aber zur Ausfällung, so beteiligen sich auch diese Schutzkolloide daran. Die bei der für die Gicht charakteristischen Ausfällung im Knorpel und dem Bindegewebe der Gelenke dürfte diesen Geweben vielleicht die Rolle des Wollfadens bei der *Garrod*schen Probe zukommen.

Gichtanlage, Vererbung und Ätiologie.

Ohne hier nochmals den Begriff der gichtischen Disposition definieren zu wollen, was allein im stoffwechselpathologischen Sinne geschehen kann, so gibt es doch einen bestimmten äußeren Typus von Menschen, die zur Gicht am meisten prädisponiert erscheinen. Genau so wie etwa der asthenische Habitus oder das lymphatische Individuum zur Tuberkulose prädisponiert ist, genau so findet man bei jenen untersetzten, kräftig gebauten Menschen, die der Volksmund als vollblütig bezeichnet, am häufigsten die Gicht, nur mit dem Unterschied, daß hier jedes infektiöse exogene Moment fehlt, während bei der Gicht eine Störung des endogenen, bzw. exogenen Purinstoffwechsels zu grunde liegt, deren Ursachen sich allgemeinätiologisch oft erkennen lassen. Wenn die Franzosen den Begriff des Arthritismus eingeführt haben, unter dem im weitesten Sinne schließlich jede Störung, nicht nur die der Gelenke, ihren Platz finden kann, so können wir nur sagen, daß wir einen solchen Begriff nicht anerkennen, sondern daß eben jeder, dessen Nucleinstoffwechsel auf die Dauer durch eine Surménage, namentlich in Hinsicht auf den Fleischgenuß, überlastet ist, oder dessen Nucleinstoffwechselsystem im umfassendsten Sinne durch Alkohol geschädigt oder von Haus aus leicht schädigbar ist, zur Gicht prädisponiert. Aber ebenso wie den Vollblütigen, Gutgenährten, so kann den Atonischen prinzipiell die Gicht treffen, das Bestimmende bleiben neben inneren Momenten, die sich äußerlich oft durch die Heredität dokumentieren, allgemeinätiologische Faktoren, wie Surménage und sitzende Lebensweise, Alkohol und metallische Gifte, vor allem das Blei. Genau so, wie man aber sagen kann, daß der Plethorische am meisten zur Gicht disponiert, kann man auch sagen, disponiert der Reiche am meisten dazu, aber nur dann, wenn hier durch Generationen hindurch eine Surménage, eine dauernde Überlastung der Organe des Verdauungsapparates gegeben ist, wobei auch das Trinken schwerer Weine nicht ohne Einfluß auf das Nucleinstoffwechselsystem im weitesten Wortsinn geblieben sein kann; und was sich dann vererbt, ist oft nur die gichtische Anlage.

Wir können ohne Zweifel allgemeinätiologische Faktoren für die Gicht annehmen, die nicht nur bei den wohlhabenden, bzw. plethorischen Gichtikern anamnestisch zu finden sind, sondern auch an dem weniger bemittelten Material der Kliniken zu eruieren sind. Wir führen hier eine Statistik einer Anzahl in den letzten Jahren an der II. Med. Klinik beobachteten Fälle von Gicht an:

Während z. B. *Scudamore* unter 522 Fällen nicht weniger als 322mal den hereditären Ursprung nachweisen konnte, d. h. in 65% der Fälle, *Gairdner* in 89%, *Braun* in 100%, *Patissier* in 42%, *Lecorché* in 57%, *Bouchhard* in 44%, *Garrod* in über 50%, hat sich in unseren Fällen nur bei 10% eine gichtische Heredität finden lassen. Das liegt zum Teil natürlich an der Eigenart des Krankenmaterials, da in den niederen Volksschichten die Kenntnis der somatischen Verhältnisse der Aszendenten eine recht schlechte zu sein pflegt; der Gegensatz zu den Patienten der konsultativen Praxis tritt dazu auch strikte

hervor, wo man nach unseren eigenen Aufzeichnungen über 60% Heredität nachzuweisen in der Lage ist. Indessen ist doch wohl anzunehmen, daß die hereditäre Gicht durch die generationsweise Summierung der Schädlichkeiten bei den wohlhabenden häufiger ist als bei den niederen Ständen, wo die erworbene Gicht vorwiegt. In unserer Statistik haben wir jedenfalls in anderen ätiologischen Faktoren einen großen ätiologischen Einfluß erkannt. So fanden wir unter den Fällen in 50% Alkoholmißbrauch. Unter diesen ließ sich in 40% übermäßiger Biergenuß nachweisen, in 10% übermäßiger Schnapsgenuß. Es ist das kein Zufall. Die Alkoholica wirken, man möchte fast sagen specifisch. Der Genuß stark alkoholhaltiger Getränke (mit einem Alkoholgehalt von 40—70%, wie Schnaps und Rum) prädisponiert erfahrungsgemäß wenig zur Gicht, z. B. in Schweden, Dänemark, Rußland, Polen finden sich in der schnapstrinkenden Bevölkerung kaum Fälle von Gicht; in Schottland und Irland, wo in der niederen Bevölkerung nur Schnaps getrunken wird, ist ebenfalls die Gicht sehr selten, in London, mit seinem ungeheuren Verbrauch von schweren Bieren unter der Arbeiterbevölkerung ist die Gicht dagegen häufig.

Aber auch unter den weniger alkoholhaltigen Getränken, den Weinen und Bieren, scheint bezüglich der Gichtätiologie eine gewisse Auswahl zu bestehen; wenigstens haben wir nach eigenen Erfahrungen gefunden, daß die Rheinweintrinker stärker disponieren als die Rotweintrinker. Daß der Sekt ganz besonders gichtauslösend wirkt, ätiologisch also stark anzuschuldigen ist, diese Erfahrung haben die meisten Ärzte in der wohlhabenden Klientel gemacht. Sicherlich schafft im Verhältnis zum Weine das Bier eine geringere Neigung zur Gicht; das sieht man nach *Ebstein* am besten an München, wo bei einem Bierkonsum von 200 *l* auf den Kopf der Bevölkerung die Gicht eine keineswegs sehr oft vorkommende Krankheit sein soll; nach *Ebstein* wurden in den Jahren 1874—1876 unter 4670 Kranken nur 11 Gichtiker beobachtet. Indessen gibt eine derartige Statistik auch noch kein richtiges Bild von den tatsächlichen Verhältnissen, im Gegenteil findet sich nach *F. Müller*[126] die Gicht in München häufig; ob sie aber häufiger als in anderen Städten ist, wo der Bierkonsum geringer ist, möchten wir bezweifeln.

Sicherlich einer der wichtigsten ätiologischen Faktoren der Gicht ist eine gewisse Surménage, in der Hauptsache ein allzu reichlicher Genuß von Fleisch, den man gerade in den wohlhabenden Gesellschaftsklassen bei mangelnder körperlicher Bewegung antrifft. Man kann da natürlich keine exakte Statistik aufstellen, aber doch weiß man es aus persönlicher Erfahrung heraus, und manche Beispiele machen es uns ganz plausibel. So kannte ich einen Arzt, der als Junggeselle jahrelang mittags Bouillon von 1 Pfund Fleisch verzehrte und hinterher das Rindfleisch zum größten Teil allein aufaß, neben etwas Kartoffeln und Kompott. Seine tägliche Nahrung war mittags stets die gleiche. Nach etwa 2 Jahren traten heftige Gichtattacken auf, die erst schwanden, als der Patient mittags die Bouillon und den reichlichen Fleischgenuß einstellte und eine mehr vegetabilische Kost genoß. Die Gichtanfälle sind auch später, 30 Jahre lang, ausgeblieben.

Ähnlichen Fällen begegnet man häufiger in der Praxis. Wenn man im großen wägt, so kann man die Häufigkeit von Gicht in England (das klassische Land der Gicht) mit dem hohen Fleischkonsum dieses Landes zusammenbringen, während Japan, dessen Bevölkerung hauptsächlich vegetabilisch lebt, die Gicht kaum kennt.

Einen unzweifelhaft wichtigen ätiologischen Gichtfaktor bildet die Bleivergiftung. Naturgemäß findet sich die chronische Bleiintoxikation nur bei der mit Blei arbeitenden Bevölkerungsschicht, also Malern, Rohrlegern, Klempnern etc., und so kommt es, daß gerade die Krankenhäuser bei einem großen Prozentsatz ihrer Gichtfälle die Bleiintoxikation als ätiologischen Faktor aufweisen können (*Lüthje*[127], *Magnus-Levy*[128]); unter 30 Fällen von Gicht, die an der II. Medizinischen Klinik beobachtet wurden, finden wir in 6 Fällen Saturnismus. Beziehungen zwischen Blei und Gicht kennt man schon lange. Berühmt ist das Auftreten der Gicht nach der „Kolik von Devonshire", zu Anfang des XVIII. Jahrhunderts, die auf das Trinken von bleihaltigem Apfelwein zurückzuführen war. *Garrod* sprach sich für den Zusammenhang zwischen Gicht und Bleiintoxikation sehr bestimmt aus, fanden sich doch bei dem vierten Teile seiner im University-College behandelten Fälle ein Viertel solcher mit den Zeichen des Saturnismus. Die Literaturkasuistik über Blei und Gicht ist seitdem groß geworden und der Zusammenhang allseitig anerkannt. Zweier Arbeiten muß noch in diesem Zusammenhang erwähnt werden, der *Lüthjes*, deshalb wichtig, weil er erstens schon betont, daß das Blei allein ohne Mitwirkung anderer ätiologischer Momente Gicht zu erzeugen im stande sei, und zweitens, daß zum Zustandekommen der Gicht eine lange Periode der Intoxikation gehört. Wichtig ist dann die Statistik von *Stierling*[129], der bei Bleikranken im Verhältnis von 1 : 39·2 Gicht findet, während sonst auf 1489·9 Kranke nur ein Fall von Gicht kommt. Wir haben selbst dem ätiologischen Verhalten des Bleies bei der Gicht bei den von uns beobachteten Kranken große Aufmerksamkeit zugewandt und hier zwei Typen festgestellt. Der eine, gewöhnlich reinste ätiologische Typus stellt die Gicht bei Kranken dar, die an Bleischrumpfniere leiden, und wir stehen nicht an, den Ausdruck Bleigicht für diese Form, bei der die Gichtanfälle sich symptomatisch oft viel früher manifestieren als die Nierensymptome, zu reservieren. Bei den anderen Formen, die mehr nach dem regulären Typus der Gicht, ohne vorzugsweise Beteiligung der Nieren verlaufen, stellen ätiologisch gewöhnlich Mischformen dar, bei denen man bald hereditäre Belastung, bald starken Alkoholabusus findet (cf. p. 219).

Klinisch-diagnostische Einteilung der Gicht.

Im folgenden geben wir eine Einteilung der Gicht, die sich im wesentlichen sowohl mit der alten *Garrod*schen als auch der *Ebstein*schen deckt, allerdings eine weitere Differenzierung der Gichtformen aus klinischen Gesichtspunkten darstellt. Gleichzeitig präzisieren wir hier die diagnostischen Faktoren, die

uns die Diagnose der Gicht überhaupt, wie die Unterscheidung der einzelnen Form gestatten sollen.

I. Akute, reguläre Arthritis urica (bedingt durch Stoffwechselanomalie), mit typisch auftretenden akuten Gelenkaffektionen bei typischer Lokalisation. Mit zunächst gewöhnlich gesunden Nieren beginnend und mit meist zu bestimmten Zeiten wiederkehrenden Anfällen einhergehend, oft allmähliche Entwicklung mehr oder minder leichter renaler Komplikationen. In späteren Jahren häufiges Übergehen der arthritischen Erscheinungen in eine torpide Form der Gelenkerkrankung (gewissermaßen unter dem Bilde einer Arthritis chronica).

Bei dieser Form liegt der endogene Harnsäuregehalt des Urins, d. h. die 24stündige Harnsäureausscheidung bei fleischfreier Diät, gewöhnlich niedrig (0·2—0·4 *g*). Der Harnsäuregehalt des Blutes ist mäßig hoch (Werte von 4—6 *mg* Mononatriumurat für 100 cm^3 Blutserum berechnet), deutliche Purinstoffwechselstörung bei Prüfung des exogenen Purinstoffwechsels. Wir haben mit *Schittenhelm* diese Form die akute Stoffwechselgicht genannt.

II. Akute, bzw. subakute, chronische Polyarthritis urica. Diese früher auch als polyartikuläre Form der Gicht benannte Form stellt keine Verquickung mit einem Gelenkrheumatismus vor (sicherlich gibt es auch solche Komplikationen), sondern eine meist ganz akut beginnende Form, die sich vor allem durch die Schwere der Erkrankung und Langwierigkeit des Prozesses auszeichnet, bei Befallensein vieler Gelenke. Hier werden besonders auch die großen Gelenke ergriffen (Kniegelenke, Schultergelenke, Fußgelenke). Diese Form gehört zu den selteneren Formen der Gicht, ist aber wichtig in diagnostischer Hinsicht.

Besonders typisch sind hier die Schwellungen der Gelenkkapseln an den Kniegelenken, Fingern, Handgelenken, die Exsudate in den Gelenken, deren Harnsäuregehalt oft kein geringer ist.

Diese Form kommt nach den ersten — sich meist über Monate hinziehenden — Attacken auch in ein chronisches Stadium mit vielfachen Deformierungen der Gelenke.

Hier sind oft eigenartige Komplikationen zu beobachten, z. B. arthritische Iritiden, Leberschwellung, Larynxerkrankungen etc.

Die Harnsäureausscheidung fanden wir in den bisher untersuchten Fällen gewöhnlich auffällig hoch; oft 0·5—0·6 *g* endogen, ebenfalls einen auffällig hohen Harnsäuregehalt des Blutes mit Werten von 10—12 *mg* Mononatriumurat in 100 cm^3 Blutserum. Man kann diese Form die hyperurikämische Form mit gewissermaßen Harnsäurediabetes benennen.

III. Nierengicht. Prototyp die Bleischrumpfniere, doch gibt es auch hereditäre Fälle ohne klare Ätiologie (gichtische Heredität). Hier steht ein kardio-renales Syndrom im Vordergrund (Herzhypertrophie, Arteriosklerosis, bzw. Hypertrophie der Arterienwand und erhöhter Blutdruck, Polyurie, eventuell Spuren Eiweiß, Cylindrurie, niedriges specifisches Gewicht des Harns). Die ersten Attacken können noch unter dem Bilde einer Arthritis urica

auftreten, später ganz schwinden, und an Stelle dieser treten torpide Harnsäureablagerungen mit Tophibildungen und Deformierungen namentlich der kleinen Gelenke auf. Endogener Harnsäuregehalt des Blutes meist hoch, oft sogar sehr hoch, 5—20 *mg* Mononatriumurat in 100 cm^3 Blutserum, meist sehr niedriger und schwankender endogener Harnsäurewert des Harns.

IV. Arthritis urica chronica, primär chronisch deformierende Gicht, irreguläre Gicht. Als solche bezeichnen wir die mehr chronisch mit (geringen) Tophibildungen und Deformierungen der kleinen Gelenke einhergehende Form, die oft wohl auch eine Mischform des primär chronisch destruierenden Gelenkrheumatismus mit der Stoffwechselgicht darstellt, meist aber eine unter dem Bilde einer primär chronischen Arthritis verlaufende Erkrankung. Gemeint sind also nicht die (schweren) Ausgänge der Formen I, II und III, deren Diagnose wegen der meist deutlichen kreidigen Tophusbildung gewöhnlich eine leichte ist.

Diese Arthritis urica chronica stellt das große Kontingent jener Fälle vor, wo der Arzt wirklich in Zweifel ist, ob es sich um eine echte Gicht oder um eine Arthritis chronica handelt. Der ärztliche Blick wird oft um so leichter getrübt, als der Laie selbst sein Leiden als „gichtisch" bezeichnet. Wollen wir hier diagnostisch mit einfachen Mitteln weiter kommen, so empfehlen wir folgendes:

1. Absuchen der Ohrmuscheln auf Tophi, das sind gewöhnlich kleine, eingetrocknete, Acnepusteln ähnliche, mit weißem Inhalt gefüllte, oft nur stecknadelkopfgroße Knötchen, deren Inhalt man mit einer Nadel anstechen und durch die Murexidprobe als harnsäurehaltig qualifizieren kann. Ist die Harnsäureprobe positiv, so handelt es sich um eine echte Gicht. Da sich aber nur in vielleicht 10% der Fälle diese Knötchen finden, so wird man beim Vermissen derselben nach weiteren diagnostisch sicheren Anhaltspunkten suchen. Als solche nennen wir

2. die Schleimbeutel am Olecranon und der Patella: diese sind in solchen Fällen geradezu typisch. Lediglich das Feststellen der selbst kleinsten Schleimbeutel mit flüssigem Inhalt, aber auch ohne diesen, nur mit Feststellung verdichteter Wandung genügt zur Diagnose; wenigstens haben wir unter etwa 40 Fällen keinen gefunden, wo nicht der Harnsäuregehalt des Blutes die aus dem Vorhandensein der Schleimbeutel gestellte Diagnose bestätigt hätte. Versagt auch diese diagnostische Möglichkeit, so fertigt man

3. eine Röntgenphotographie der erkrankten Hand, bzw. der Füße an. Man findet dann röntgenologisch bei der Arthritis urica da, wo die Gelenkerkrankung durch die Harnsäure bedingt war, selbst noch nach Jahren auf dem Plattennegativ circumscripte, dunkle, von einem hellen Saum umgebene Flecken in der Knochensubstanz, u. zw. meist in den Epiphysen kleinerer Hand- oder Fußgelenke gelegen. Absolut typisch für die Gicht, und daher in den meisten Fällen eine Diagnose bei der Arthritis urica chronica gestattend, sind diese circumscripten dunklen Herde mit hellem Saum; auf diese kann man sich absolut verlassen. Versagt auch die Röntgendiagnose, dann muß man

den Bluthar nsäurenachweis zu führen suchen. Eine sichere Diagnose können wir dann in jedem Falle stellen.

Nicht erlaubt ist es, aus der Größe der endogenen Harnsäureausscheidung und dem etwaigen Ausfall des exogenen Purinstoffwechsels die Gichtdiagnose bei der Variabilität der Fälle zu stellen. Wir werden weiter unten noch auf diesen Punkt eingehen.

Für die erste Form, die reguläre Arthritis urica, liegt das zu grunde, was wir mit *Schittenhelm* Stoffwechselgicht genannt und folgendermaßen definiert haben: Verlangsamte Harnsäurebildung (Störung des gesamten Purinstoffwechsels), (verlangsamte Harnsäurezerstörung) verlangsamte Harnsäureausscheidung. Lediglich die Frage der Harnsäurezerstörung steht noch zur Diskussion; von einer Seite ist sie uns heftig bestritten worden, doch muß zum mindesten eine geringe Harnsäurezerstörung auch für den Menschen zugestanden werden. Es steht also lediglich das Ausmaß dieser Harnsäurezerstörung zur Diskussion. Wir können aber, so lange eine absolute Entscheidung in dieser Frage noch nicht herbeigeführt ist, die Störung auch vollkommen mit verlangsamter Harnsäurebildung und verlangsamter Harnsäureausscheidung definieren. Je mehr die Störung der Nieren in den Vordergrund tritt, umsomehr gewinnt die Urikämie den Charakter der Retentionsurikämie, so daß für die dritte, von uns als Nierengicht bezeichnete Form, die renale Harnsäureinsuffizienz physiologisch-pathologisch das wesentlichste Syndrom darstellt; insofern finden hier auch zum Teil oft recht erhebliche Harnsäureretentionen statt.

Schwieriger erklärt sich die zweite Form: Polyarthritis urica. Die von uns studierten Fälle wiesen stets einen großen endogenen Harnsäurewert auf, neben einer großen Menge Harnsäure im Blute.

Bei genauer Prüfung der von uns beobachteten Fälle sind wir zu der Überzeugung gekommen, daß diese durch die Schwere und Vielheit der Gelenkerkrankungen sich auszeichnende Form in erster Linie bedingt ist durch eine Überproduktion von Harnsäure (harnsäurediabetische Form), und daß die Nieren gegenüber dieser Überproduktion eine gewisse Insuffizienz (relative Harnsäureinsuffienz) aufweisen. Bei der enormen Überproduktion ist eben die Eliminierung durch die Nieren in solchen Fällen schwierig. Man findet übrigens klinisch oft Zeichen einer Arterienwandhyperplasie (ohne die Notwendigkeit einer echten Sklerose der Arterien), mäßige Hypertrophie des linken Ventrikels, kurz Symptome, hinter denen man doch die renale Harnsäureinsuffizienz wittert. Die Prüfung des exogenen Purinstoffwechsels ergibt bald Störungen, bald annähernd normale Verhältnisse.

Experimentelle Analoga haben wir für diese Form in der sog. *Kionka*schen Fleischgicht der Hühner, wo Überproduktion der Harnsäure einerseits (allerdings hier durch synthetische Bildung) und verschlechtertes renales Ausscheidungsvermögen anderseits konkurriert. Einen Harnsäurediabetes kann man experimentell beim Menschen durch Atophandarreichung

bewirken. Wir beschreiben diese Form klinisch als die polyartikuläre Form der Gicht.

Bei der vierten Form der Arthritis urica chronica finden wir wieder alle die Merkmale, wie sie von uns für die erste Form aufgestellt sind; wahrscheinlich konkurrieren die Symptome einer echten Stoffwechselgicht mit denen einer autochthon vor sich gehenden chronischen oder deformierenden Gelenkerkrankung, die durch die Gicht gravierend modifiziert wird, oder aber die Harnsäure stellt die Noxe für diese chronisch deformierende Arthritis im allgemeinen dar.

Die polyartikuläre Form der Gicht.

Lecorché hat als Erster diese Form der Gicht beschrieben, bei der sich akute Gichtanfälle zu einer längeren Periode akuter fieberhafter Gelenkschwellungen gestalten. Es liegt natürlich hier die Verwechslung mit einem akuten Gelenkrheumatismus sehr nahe. Indessen die Ansicht von *Magnus-Levy*, daß ein Mann im höheren Lebensalter, der, über das Ende der Vierziger- oder Anfang der Fünfzigerjahre hinaus, seit Jahren an Reißen mit Anfällen leidet und dabei keine stärkeren Difformitäten und chronische stationäre Erscheinungen zeigt, fast ausnahmslos Gicht hat, und das auch da, wo chronische Difformitäten vorliegen, das Auftreten von heftigen Anfällen fast ausnahmslos auf Gicht hinweist, besteht nach unseren Erfahrungen absolut zu Recht. Das Eigenartige der polyartikulären Form besteht nun nach unserer Beobachtung im folgenden:

Erstens im polyartikulären Charakter mit heftigen Entzündungserscheinungen und Fieber. Die Fälle können zunächst als typisch reguläre Gichtanfälle verlaufen sein, und nach Jahren plötzlich den Charakter der polyartikulären Gicht fast unter dem Bilde eines Gelenkrheumatismus gewinnen; oder sie können von vornhinein polyartikulär verlaufen und dann einen ganz chronischen deformierenden Charakter annehmen. Wir geben im folgenden noch 2 derartige Beispiele. Zweitens ist das Auffällige bei den Fällen die hohe endogene Harnsäureausscheidung. Gleichzeitig zeigt sich in diesen Fällen stets ein hoher Harsäuregehalt des Blutes (über 10 *mg* Harnsäure in 100 cm^3 Blutserum). Der Mechanismus dieser Form der Gicht ist wohl auf eine gewisse Überproduktion von Harnsäure zurückzuführen. Zeigt doch die Prüfung des Harnsäurestoffwechsels mitunter in diesen Fällen fast so gut wie normale Verhältnisse. Anderseits weisen in solchen Fällen oft eine leichte Herzhypertrophie und mäßige Blutdrucksteigerung schon auf eine gewisse Insuffizienz der Nieren hin. (Literatur s. *Lecorché*[130], *Magnus-Levy*[131], *Krüger*[132]).

Fall I. J. Th. 46jähriger Gipsarbeiter. Aufgenommen den 27. April 1905.

A n a m n e s e: Zuerst am 10. September 1904 mit stechenden und reißenden Schmerzen im linken Fußgelenk nachts erkrankt; das Gelenk war geschwollen, die Haut darüber gerötet und heiß. Seit dieser Zeit stellten sich ähnliche Schmerzanfälle — die immer einige Tage anhielten — in kürzeren oder längeren Zwischenräumen häufig ein. Am meisten waren die Fuß- und

Handgelenke befallen, verschont dagegen die großen Gelenke. Zweimal soll die linke Großzehe brennend heiß geschwollen gewesen sein. Seit 10. September 1904 bis 27. April 1905 hat der Patient mit einer Unterbrechung von 10 Wochen etwa stets Gelenksschmerzen gehabt. Mit Salicyl erfolglos behandelt. Keine Heredität.

Status praesens (27. April 1905): Übermittelgroßer Patient in reduziertem Ernährungszustande. Muskulatur mäßig entwickelt, schlaff, Fettpolster mäßig; die Haut läßt sich leicht an Rumpf und Extremitäten in größeren Falten abheben. Hautfarbe blaß. Hämoglobingehalt nach *Sahli* 85%. Drüsen nur in den Inguinen palpabel. Keine Narben. Ohrmuschel frei von Tophi. An den kleinen Extremitätenknochen keine Tophi oder *Heberden*sche Knoten. Die Schienbeinkanten sind glatt. Linksseitiger Hallux valgus. Am linken Fußgelenk ist die Haut stark geschwollen, gerötet und fühlt sich heiß an. Die Hautrötung und -schwellung zieht sich auch noch über den Fußrücken bis zum inneren Fußrand hin. Auch das rechte Handgelenk ist verbreitert, die Haut geschwollen, gerötet. Bewegungsversuch schmerzhaft. Die übrigen Gelenke frei. Innere Organe ohne Befund. Im Urin Spuren Albumen, keine Formelemente.

Patient bekam eine purinfreie Kost von folgender Zusammensetzung: $1^1/_2$ *l* Vollmilch, 200 *g* Feinbrot, 200 *g* Gemüse, 50 *g* Butter, 2 Eier, 200 *g* Kompott, insgesamt ca. 13·65 *g* N und ca. 2300 Calorien, ca. 34 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht.

Vom 6. Mai an blieb die Kost zwar purinfrei, doch wurde die Quantität dem Belieben des Patienten anheimgestellt.

Datum 1905	Somatischer Befund	Temperatur	24stündige Urinmenge	Spec. Gewicht	24stündiger Gesamt-N	Harnsäurewert, berechnet aus Purin-N	Kot-N	Medikamente	Einnahme-N	Bemerkungen
29./IV.	Anfall in der linken Großzehe und dem linken Fuß	38·3	1100	1024	13·706	0·702	—	—	13·65	Körpergewicht 67 *kg*.
30./IV.	Linkes Handgelenk gerötet und geschwollen	38·9	1100	1022	14·722	0·795	7·64 (30./IV.–5./V.)	20 Tropf. Tct. Colch.	13·65	I. Kotperiode (30./IV.–5./V.):
1./V.	Rechtes Fuß- und linkes Kniegelenk geschwollen	39·2	1700	1012	13·244	0·813		do.	13·65	Bilanz = − 13·255
2./V.	Beschwerden geringer	39·2	1120	1015	11·803	0·963		do.	13·65	N-Einnahme 81·25
3./V.	Rechtes Handgelenk geschwollen, schmerzhaft	39·6	1000	1025	17·192	0·840		do.	13·00	N-Ausgabe Urin 86·865, Kot 7·64; − 13·255
4./V.	Ziemlich schmerzfrei	38·5	900	1023	14·364	0·810		do.	13·65	
5./V.	Linkes Knie und rechte Hüfte affiziert	38·8	1000	1027	15·54	0·744		do.	13·65	Schwitzbad

Datum 1905	Somatischer Befund	Temperatur	24stündige Urinmenge / Spec. Gewicht	24stündiger Gesamt-N	Harnsäurewert, berechnet aus Purin-N	Kot-N	Medikamente	Einnahme-N	Bemerkungen
6./V.	Sehr heftige Schmerzen in beiden Kniegelenken	39·5	1000 / 1024	15·54	0·792	–	20 Tropf. Tct. Colch.	9·25	Schwitzbad.
7./V.	Schmerzen in beiden Schultergelenken	40·0	1000 / 1016	13·86	0·846	–	5×2·0 Citarin	9·3	Schwitzbad.
8./V.	Schmerzen in beiden Schultergelenken	39·6	930 / 1024	18·749	0·978	—	do.	10·0	Schwitzbad.
9./V.	Rechte Hüfte schmerzhaft	39·9	1040 / 1022	19·510	0·924	–	do.	12·0	Schwitzbad.
10./V.	In beiden Hüften starke Schmerzen	39·6	1110 / 1020	fehlt	fehlt	–	–	11·25	Schwitzbad.
11./V.	In beiden Hüften starke Schmerzen	38·8	1150 / 1017	fehlt	0·726	–	2·0 Aspirin	11·30	
12./V.	Linke Schulter, sonst schmerzfrei	37·5	1100 / 1017	11·112	0·555	–	do.	11·25	
13./V.	Schmerzfrei	normal	1600 / 1010	8·96	0·402	–	do.	11·25	
14./V.	Schmerzfrei; bleibt dauernd schmerzfrei	normal	2100 / 1010	11·012	0·528	–	do.	11·30	Körpergewicht 63 *kg*.

Fall 2. R. K., 63 Jahre alt. Aufgenommen 24. März 1912.

Anamnese: Patient ist hereditär belastet: eine ältere Schwester war die letzten 5 Jahre ihres Lebens gichtkrank; ferner leidet eine Nichte an Gicht. Patient selbst ist nie ernstlich krank gewesen.

Die ersten Anzeichen der jetzigen Krankheit machten sich vor $^5/_4$ Jahren bemerkbar: es bestanden schmerzende Stellen an den Füßen und am linken Handgelenk. Gleichzeitig bildete sich ein Hornhautgeschwür, dessen Heilung mehrere Monate in Anspruch nahm. April 1911 Schmerzen auch in den Schultern und Oberarmen, abwechselnd rechts und links. Während und nach einer Nauheimer Kur bildeten sich unter heftigsten Schmerzen Gichtknoten am linken Knie und beiden Händen; auch die Handgelenke schwollen an. Einreibungen mit Jodvasogen, Massage, Abreibungen mit Campherspiritus erzielten keine Besserung. August 1911 schwollen die Füße an; Patient bekam jetzt Natr. salicyl. und wegen Herzaffektion Digalen. Der Schmerz steigerte sich, Patient magerte stark ab, hatte abends etwas Fieber. Oktober 1911 wird von Geheimrat *Kraus* Gicht festgestellt, Bäder, Atophan, Radiogen verordnet. Diese Ratschläge befolgt der Hausarzt nicht, sondern behandelt weiter mit Einreibungen und Massage. Ende Oktober Beginn der Atophantherapie, die sofort Nachlassen der Schmerzen, Aufhören des Fiebers und der Gelenksschwellungen bis auf geringe Reste bewirkt. Seitdem täglich 1·5 Atophan; daraufhin besserte sich das Allgemeinbefinden, die Muskulatur wurde kräftiger.

Sobald Patient einen Tag mit Atophan aussetzte, traten die Schmerzen wieder heftig auf.

Status praesens: Großer Mann mit schwach entwickelter Muskulatur und geringem Fettpolster. Blasse Hautfarbe. Innere Organe ohne Befund. Urin frei von Albumen.

In beiden Kniegelenken mäßiger Erguß. Fuß- und Zehengelenke leicht verdickt und bei Bewegungen schmerzhaft. Um die Gelenke herum tophische Ablagerungen von Harnsäure. Handgelenke verdickt, ulnare Deviation der Finger. Fibrilläre Zuckungen der Interossei.

Datum 1912	Temperatur	Urinmenge	Spec. Gew.	Harnsäure in Gramm	Bemerkungen
25./III.	37·0	1200	1018	0·45	Ordination: täglich 1·0, bzw. 1·5 Atophan „ 2 Std. Radiuminhalation alle 2 Tage: ein Bad mit Staßfurter Salz
26./III.	37·3	1250	1019	0·4	Diät: reichlich Gemüse, Eier, nur einmal täglich Fleisch
27./III.	36·9	1200	1020	0·53	
28./III.	37·5	1620	1014	0·6	
29./III.	36·9	2100	1012	0·4	Schmerzen in den Zehen- und Fingergelenken haben nachgelassen.
30./III.	36·9	1800	1014	0·38	
31./III.	36·9	1760	1013	0·46	
1./IV.	36·9	1670	1014	0·52	
2./IV.	36·9	1280	1013	0·38	Mit eintretendem Wetterumschlag Verschlimmerung der Schmerzen.
3./IV.	36·6	1400	1014		
4./IV.	36·9	1800	1018		Patient klagt hauptsächlich über Schmerzen in beiden Oberarmen. Allgemeinbefinden zufriedenstellend.
5./IV.	37·0	2000	1014		
6./IV.	36·8	1000	1014		
7./IV.	36·9	2000	1017		
8./IV.	36·6	2000	1014		Keine bedeutende Änderung des Zustandes.
9./IV.	36·8	2100	1014		
10./IV.	37·1	1600	1017		Patient wird auf purinfreie Kost gesetzt.
11./IV.	37·0	1000	1019	–	
12./IV.	37·3	1200	1021	–	
13./IV.	37·2	1280	1021	–	
14./IV.	37·1	1800	1020	–	
15./IV.	37·5	1800	1021	–	
16./IV.	37·0	1400	1024	–	
17./IV.	36·9	1350	1021	0·36	Im Blut reichlich Harnsäure nachgewiesen (10 *mg* in 100 *cm*³ Blutserum).

Datum 1912	Temperatur	Urinmenge	Spec. Gew.	Harnsäure in Gramm	Bemerkungen
18./IV.	36·9	2500	1014	0·4	
19./IV.	37·0	1800	1014	0·42	
20./IV.	36·9	2000	1016	0·5	Befinden äußerst schwankend. Morgens nur sehr geringe Schmerzen in den Gelenken, im Laufe des Tages zunehmend.
21./IV.	36·9	1900	1014	0·43	
22./IV.	36·9	2200	1016	0·48	
23./IV.	37·0	2000	1018	0·5	Fuß- und Zehengelenke beweglicher.
24./IV.	36·8	1800	1014	0·48	
25./IV.	37·7	1860	1016	0·32	Atophan ausgesetzt. Täglich 3×1·0 Aspirin. „ 2×0·2 Pyramidon.
26./IV.	36·7	1200	1014	0·34	Täglich Galvanisation der Handmuskulatur.
27./IV.	36·8	1800	1010	0·46	
28./IV.	36·7	1300	1012	0·32	
29./IV.	36·9	1700	1013	0·42	
30./IV.	37·0	1800	1014	0·44	
1./V.	37·1	1800	1010	0·43	Wieder leichte Gelenkschmerzen, Befinden weniger gut. Wieder täglich Atophan 1·0—1·5.
2./V.	36·5	1700	1010	0·4	Patient beschwerdefrei. Thoriuminjektion.
3./V.	36·8	1800	1010	0·6	Gelenke weniger geschwollen, freier beweglich.
4./V.	37·2	1100	1010	0·5	
5./V.	36·4	1200	1008	0·41	Geringe Gewichtszunahme.
6./V.	36·8	1500	1010	0·60	Geringe Schmerzen in den Händen, stärkere in den Füßen.
7./V.	36·4	1400	1010	0·52	
8./V.	37·1	1600	1010	0·49	Patient befindet sich wieder wohler.
9./V.	37·1	1500	1010	—	
10./V.	37·0	1600	1010	—	Befinden häufig schwankend, im ganzen aber ziemlich gut.

Die klinische Sonderstellung der Nierengicht und die Störungen seitens der Nieren bei der Gicht.

Ebstein hat zum ersten Male den klinischen Begriff der Nierengicht aufgestellt. Als primäre Nierengicht faßt er die Fälle von Gicht auf, bei denen die Erkrankung zuerst in den Nieren beginnt. Um die Nierengicht der Gelenkgicht gegenüber abzugrenzen, stellt er beide folgendermaßen gegenüber: „Die primäre Nierengicht wird durch eine Nephritis uratica eingeleitet; sie ist das erste gichtische Symptom. Noch andere Körperteile, insbesondere die Gelenke, können dabei erkranken, es ist dies aber keineswegs notwendig, sondern der Tod kann eintreten, ohne daß sich typische Gelenkveränderungen bei der Sektion nachweisen lassen. Dagegen kann bei primärer Gelenkgicht der Tod

erfolgen, bevor die Nieren Schaden gelitten haben, so daß lediglich die gichtische Veränderung in den Extremitäten nachweisbar ist." Diese *Ebstein*sche Einteilung ist heute mit unseren erweiterten Kenntnissen des Purinstoffwechsels nicht mehr durchführbar (s. p. 202). Wir reservieren für jene Fälle, die nach *Ebstein* intra vitam gar nicht zu diagnostizieren sind und die nur Gichtablagerungen in den Nieren aufweisen, den Ausdruck Gichtniere, für die Fälle von Gicht, die primär bedingt sind durch eine Harnsäureinsuffizienz der Nieren, den Ausdruck Nierengicht. Die Abtrennung der Nierengicht ist aus den oben (p. 202) erwähnten Gesichtspunkten leicht. Wir möchten hier nur zusammenstellen, welche Beteiligung der Nieren wir bei den Gichtikern antreffen können. Während bei den reinsten Fällen der regulären typischen Arthritis urica gewöhnlich die Nieren unbefallen sind, ist eine leichte Albuminurie, Cylindrurie und Epitheliurie in Fällen, bei denen die Gicht mehrere Jahre besteht, durchaus nichts Seltenes. In diesen Fällen kann das Bestehen der Albuminurie, Cylindrurie, Epitheliurie zeitlebens anhalten, ohne daß wir Veränderungen wesentlicher Natur am Circulationsapparate antreffen (wenigstens nicht solche, wie wir sie bei den chronischen Nephritikern finden können), ebenso ergibt post mortem dann die anatomische Sektion der Nieren keine wesentlichen nephritischen Veränderungen. Wir stehen nicht an, die die Gicht häufig begleitende Albuminurie auf die Harnsäurenoxe zurückzuführen, sehen in ihr indessen für gewöhnlich nicht etwa den Ausdruck einer Harnsäureinsuffizienz. Ebenso würden wir es für außerordentlich gewagt halten, in solchen Fällen eine Gichtniere, d. h. Uratablagerungen in den Nieren diagnostizieren zu wollen (cf. p. 168). Man kann ohneweiters diese leichte Albuminurie, die oft nur in geringsten Spuren Albumens besteht, als harmlos betrachten, anderseits möchten wir aber auch betonen, daß selbst in Fällen, wo ausgedehnte Gichtherde in den Nieren post mortem gefunden wurden, klinisch die Nieren und der Circulationsapparat so gut wie frei sein können. Daß natürlich eine Albuminurie gleichzeitig den Beginn einer ernsteren Nierenerkrankung darstellen kann, braucht wohl nicht erst hervorgehoben zu werden. Eine zweite Form der Nierenstörung, die wir mitunter bei der Gicht antreffen und die schon oben eingehend besprochen wurde, stellt die **Urikolithiasis** dar, d. h. die Bildung von Uratnierensteinen. Sie mit der Gicht in unmittelbaren Zusammenhang zu bringen, sind wir klinisch nur dann berechtigt, wenn sich entweder bei einer seit mehreren Jahren bestehenden Gicht die Zeichen der Urikolithiasis finden (wir denken dann in diesen Fällen an die Entstehung der Harnsäuresteine aus Gichtherden der Niere, ohne daß wir es indessen intra vitam beweisen können), oder aber dann, wenn sich an eine Nephrolithiasis, wobei es sich durchaus nicht nur um Uratsteine zu handeln braucht, eine Schrumpfniere anschließt, die dann nach einiger Zeit zum Auftreten arthritischer Erscheinungen führt. Im letzteren Falle haben wir es dann mit einer Nierengicht, entstanden auf dem Boden einer Steinniere zu tun, wobei eben die Harnsäureinsuffizienz der Nieren für das Entstehen der Gicht verantwortlich wird. Die dritte Möglichkeit der Beteiligung der Nieren bei Gichtikern stellt das Vor-

handensein einer primären Nierenerkrankung dar, an die sich sekundär in früherer oder kürzerer Zeit Gichtattacken anschließen. Und hier sind es vor allen Dingen zwei Formen der chronischen Nierenerkrankung, die zur Nierengicht führen, das sind die sekundäre Schrumpfniere und die primäre Schrumpfniere. Nach unseren Erfahrungen gibt die sekundäre Schrumpfniere besonders dann Veranlassung zur Retention von Harnsäure und zum Auftreten der Gelenksattacken, wenn sie auf alkoholischer oder luetischer Basis entstanden ist. In diesen Fällen finden sich zur Zeit des Auftretens der ersten Anfälle schon seit Jahren die Symptome reichlicher Albuminurie, Polyurie oder sogar die Ausscheidung eines normalen Harns mit hohem specifischen Gewicht, starker Blutdrucksteigerung und Hypertrophie des Herzens. Wägt man hier die Gichtsymptome gegenüber den Symptomen von seiten der Nieren ab, so wird dann stets klinisch im Vordergrunde das Bild der Nephritis, klinisch im Hintergrunde das Bild der Gicht stehen. Anders die Fälle, bei denen die Gicht sich auf den Boden einer primären Schrumpfniere bildet. Das sind jene Fälle, deren pathologische Anatomie wir oben näher auseinanderzusetzen für notwendig erachteten (cf. p. 168). In diesen Fällen, die klinisch oft jahrelang symptomlos bleiben, entwickelt sich mehr oder minder langsam die Blutdrucksteigerung mit der Rigidität und Wandverdickung sämtlicher der Palpation zugänglichen Arterien, der konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, einer mehr oder minder ausgesprochenen Polyurie gewöhnlich mit minimaler Eiweißausscheidung und geringer Cylindrurie und Epitheliurie. Das sind jene Fälle, bei denen ein mehr oder minder leichter Gichtanfall das erste pathologische Symptom überhaupt darstellt, das auf die Nieren hinweist; gewissermaßen handelt es sich hier um eine partielle Form der Niereninsuffizienz, einer Insuffizienz nur für die Harnsäure, durch die das ganze Krankeitsbild der Gicht geschaffen wird. Merkwürdigerweise sind das auch Fälle, die in ihren Gichtattacken, wenn sie nicht gerade hereditär aggraviert sind, leicht verlaufen; oft sind die Anfälle nur während 2—3 Jahren zur Beobachtung gekommen und verschwinden dann ganz, der Patient kann sich jahrelang ungetrübten Wohlseins erfreuen, bis dann die Insuffizienz des linken Ventrikels mit Asthma cardiale den letzten Akt beginnen läßt. Diese Fälle sind also der reinste Typus der Nierengicht. Daß die Prognose in solchen Fällen schlecht ist, braucht wohl nicht betont zu werden, sie ist nicht schlecht durch die Gicht, sondern sie ist schlecht hinsichtlich der schweren Belastung des Circulationsapparates. Daß die Diagnose leicht ist, sofern man eben in jeder Blutdrucksteigerung über 160 *mm* Quecksilberdruck in der Arteria brachialis an die Nephritis denkt, versteht sich von selbst. Hervorheben möchten wir bei dieser Gelegenheit, daß wir nach unseren Erfahrungen niemals die Diagnose einer Nierengicht bei dauernd normalem Blutdruck machen.

Eine weitere Kombinationsmöglichkeit ist allerdings noch bei der Gicht geschaffen; wir haben ihrer oben bereits gedacht, sie ist die Kombination einer echten typischen regulären Arthritis (Stoffwechselgicht) mit einer Schrumpf-

niere. Es ist nicht ausgeschlossen, ja sogar für uns wahrscheinlich, daß in vielen Fällen das dauernde Circulieren von Harnsäure im Blut eine Schädigung kleinerer Arterien, so auch der Vasa afferentia der Nieren verursacht und damit das Bild einer Schrumpfniere bedingt. Das sind dann Gichtiker, die jahrelang ihre Anfälle bekommen bei zunächst nur minimaler Albuminurie, Cylindrurie, gutem Ausscheidungsvermögen der Nieren und normalem Blutdruck; allmählich aber stellt sich die Arterienrigidität und Wandverdickung ein, der Blutdruck steigt und Polyurie tritt ein. Schließlich findet sich das ausgesprochene Bild der primären Schrumpfniere bei einer schon vorher vorhanden gewesenen Gicht (Kombination der Stoffwechselgicht mit der Nierengicht), ein Bild, dem wir nicht gar so selten begegnen. In diesen Fällen pflegen die typischen Anfälle sehr bald zu schwinden, es treten schwere Gelenkdeformitäten mit Tophibildung auf und wir können in den schwersten Fällen mitunter ein Bild vor uns haben, wie jener charakteristische, oben angeführte Fall von *Tollens*. Allerdings war in jenem Falle eine Bleiätiologie gegeben, und diese Bleiätiologie bei der Gicht spielt eine nicht geringe Rolle; wir haben ihrer bereits oben (p. 208) gedacht. Alle Fälle von Bleigicht, die wir zu sehen Gelegenheit hatten — es sind das im ganzen etwa 12 Fälle — boten die Erscheinungen eines hohen Blutdrucks und Symptome der Schrumpfniere dar bei einem gewöhnlich exquisit hohen Harnsäuregehalt des Blutes. Unsere frühere Annahme, daß das Blei in erster Linie den Purinstoffwechsel schädigt, möchten wir nicht mehr in dem Umfange aufrecht erhalten, sicherlich stehen die Insuffizienzerscheinungen für die Harnsäureausscheidung seitens der Niere im Vordergrund. Daß indessen das Blei auch das Parenchym der Leber zu stören vermag und auf diese Weise um so eher das Symptombild der Gicht hervorruft, ist nicht von der Hand zu weisen, unseres Erachtens genügt aber vollständig die Funktionsstörung der Niere, um das Bild der Bleigicht verstehen zu können. Eine besondere Materia peccans anzunehmen, wie *Lüthje* es will, dazu liegt kein Grund vor, wenn auch die Möglichkeit nicht bestritten werden kann, daß das Blei Knorpel und Knochen schädigt und so den Boden für die Gichtablagerungen vorbereitet. Eine klinische Sonderstellung kommt den Fällen reiner Bleigicht, wie wir sie zu beobachten Gelegenheit hatten, im großen ganzen nicht zu, sie boten eben das Bild einer Schrumpfniere mit Gichtattacken dar, lediglich die ätiologische Bedeutung und die sich daraus ergebende Therapie zwingt uns, die Fälle der Bleigicht klinisch abzusondern.

Die Beziehungen der Gicht zu Diabetes und Fettsucht (Fettleibigkeit).

Seitdem *Ebstein* die drei Stoffwechselkrankheiten: Gicht, Diabetes und Fettsucht als celluläre vererbbare Krankheiten bezeichnet hat, ist diesen dreien nicht nur in bezug auf ihre hereditäre Verwandtschaft von der Klinik ein engerer Zusammenhang eingeräumt. Indessen nach unseren Erfahrungen nicht mit vollem Recht. Daß Gichtiker sehr häufig fettleibig sind, ist ja all

bekannt. *Bouchard* klassifizierte diese Krankheiten als Krankheiten mit verlangsamtem Stoffwechsel. Daß in vielen Fällen bei der Fettsucht diese Verlangsamung des Stoffwechsels vorhanden ist in dem Sinne, daß der Umsatz erniedrigt ist, darüber besteht ja kein Zweifel, und daß bei der Gicht der Purinstoffwechsel verlangsamt abläuft, darüber ist auch keine Diskussion mehr; trotzdem unterscheiden sich Gicht und Fettsucht wesentlich. Die eigentliche Fettsucht, d. h. die konstitutionelle Fettsucht, die Fettsucht von Haus aus, stellt doch mehr minder eine Störung des Stoffwechsels dar, deren Wesen begründet ist in Anomalien der Drüsen mit innerer Sekretion. Vielleicht sind die meisten Fälle jugendlicher Fettsucht hypophysär, andere thyreoideal, andere wieder mögen sich von den Geschlechtsorganen herleiten etc. Eine Klassifizierung dieser Fälle von Fettsucht mag uns bei der emsigen Forscherarbeit der heutigen Zeit auf dem Gebiete der Drüsen mit innerer Sekretion vielleicht schon das nächste Dezennium bringen, keineswegs aber sind wir im stande, auch nur entfernt einen pathologisch-physiologischen Zusammenhang anzuerkennen zwischen Gicht und Fettsucht, wobei wir wohlverstanden, unter Fettsucht die Fälle mit konstitutionellem Moment verstehen.

Anders ist es mit der Fettleibigkeit, besonders dann, wenn es sich um eine Fettleibigkeit durch Surménage auf dem Gebiete des Fleischgenusses und des Alkoholgenusses handelt, gibt sie doch die beste Vorbedingung für das Auftreten der Gicht. Das typische Bild der Schlemmergicht, wie es schon im alten Rom bekannt war, stellt die Verquickung von Fettleibigkeit durch Surménage mit Gicht vor. Daß fettleibige Eltern häufig die Gichtanlage ihren Kindern übertragen, soll nicht nur nicht bestritten, sondern sogar befürwortet werden.

Die Beziehungen des Diabetes zur Gicht, die hereditär vielleicht in geringerem Umfange bestehen mögen, sind ebenfalls nicht sehr bedeutend. Allerdings gibt es Kombinationen zwischen Gicht und Diabetes. Beispielsweise: Ein Gichtiker bekommt plötzlich einen leichten Diabetes. Beide, Gicht und Diabetes, verlaufen nun ungetrübt nebeneinander, ohne daß die diabetische Störung die Gichtanfälle beeinflußt, eher, daß die Gichtanfälle zur Verminderung der Glykosurie führen. Wenn auch angegeben wird, daß Glykosurie häufiger bei Gichtikern gefunden werde, so können wir nur mitteilen, daß wir nicht gleicher Ansicht sind. Die Kombination zwischen Diabetes und Gicht bezieht sich nach unseren Erfahrungen lediglich auf die Formen leichten oder leichtesten Diabetes; bei schwereren Diabetikern sehen wir häufig ein Zurücktreten der Gichtanfälle. Auf eine Kombination möchten wir hier noch verweisen, die man nicht so selten beobachten kann und die wir fast als typisch bezeichnen möchten:

Ein fettleibiger Gichtiker, der seine Anfälle um die Fünfzigerjahre herum noch regelmäßig zu bekommen pflegte, weist plötzlich, etwa in einer großen Zehe, die noch letzthin der Sitz eines Anfalles war, ein nicht heilenwollendes Geschwür auf; nunmehr ergibt die Untersuchung das Bestehen einer leichten Form eines Diabetes, man findet neben der Plethora abdominalis eine gewisse Sklerose peripherer Arterien und der Aorta. Von nun an schwinden die Gicht-

anfälle, statt dessen ist das Bild eines Diabetes mit arteriosklerotischer Gangrän vorhanden. Es kann dieses Bild sich natürlich mannigfach variieren. Das Wichtigste im klinischen Komplex bleiben die geschädigten Arterien.

Beziehungen zwischen Gicht und Rheumatismus.

Heute, wo wir jeden Fall von Gicht zu analysieren in der Lage sind, ist es natürlich ein leichtes, die Beziehungen der beiden Krankheiten untereinander zu determinieren. Wir können da *Magnus-Levy* vollständig recht geben, wenn er sagt, daß der Rheumatismus nach dem 50. Lebensjahre außerordentlich selten sei, und daß es sich in diesen Fällen meist um eine Gicht, u. zw. die polyartikuläre Form der Gicht, handle, die leicht mit Rheumatismus verwechselt wird (s. p. 212). Daß die Gicht sich auf dem Boden eines alten Rheumatismus etablieren kann, ist wohl fraglos. Menschen, die in ihrer Jugend, mit 10 bis 20 Jahren, Gelenkrheumatismus gehabt haben, können in späterem Alter mit Gicht erkranken. Die Kombination der Gicht mit akutem Gelenkrheumatismus wird indessen wohl in ihrer Häufigkeit überschätzt. Auch typische Fälle eines sekundär-chronischen Gelenkrheumatismus mit Gicht haben wir nie beobachtet, wohl aber gibt es Fälle unter dem Bilde eines primär-chronischen Gelenkrheumatismus, die gichtische Manifestationen aufweisen, und die wir infolgedessen als „chronisch deformierende Gicht" (s. p. 210) bezeichnen, ohne daß etwa notwendig in diesen Fällen abnorme Tophibildungen vorhanden sind. Es ist nicht ausgeschlossen, ja sogar wahrscheinlich, daß in diesen Fällen das dauernde Kreisen der Harnsäure im Blute die Ursache dieser chronisch destruierenden Arthritis ist, es handelt sich dann aber nicht um eine Kombination zwischen Gicht und Rheumatismus, sondern um einen kausalen Zusammenhang zwischen Harnsäure und Arthritis etwa im Sinne einer Säurediathese.

Die Prognose der Gicht.

Die Engländer pflegen jedem, der den ersten Gichtanfall bekommt, zu gratulieren, weil Gicht Langlebigkeit verspreche; sicherlich liegt eine Wahrheit darin, denn die rüstigsten, kräftigsten Menschen werden ja mit Vorliebe von der Gicht befallen, und daß ganz alte Leute seit 30 oder 40 Jahren regelmäßig einen Anfall durchmachen, ist ja keine große Seltenheit. Die Prognose der Gicht ist nicht einheitlich zu fassen. Die Fälle von Nierengicht sind prognostisch ungünstig, weil sie eben Fälle von Schrumpfniere darstellen, sie sind auch nach den Prinzipien einer Schrumpfniere zu beurteilen. Die Fälle einer Stoffwechselgicht können sich ja zwar in alljährlich 2—3mal wiederkehrenden Anfällen zeigen, brauchen indessen dem Träger weder Deformitäten noch sonst irgendwelche dauernden Störungen einzutragen, und wiederum ist die Prognose der Gicht, ganz abgesehen von der Schmerzhaftigkeit der Anfälle in anderen Fällen, wo es sich um den Übergang zur chronisch deformierenden Arthritis handelt, und ferner in jenen Fällen, die von vornherein polyartikulär auftreten und aus dem polyartikulären Charakter sofort in einen chronisch

deformierenden übergehen, schlecht. Zwar wird das Leben nicht verkürzt, wohl aber sind die Deformierungen der Gelenke dasjenige, was die Arbeitsfähigkeit einschränkt, die Schmerzen dasjenige, was die Patienten plagt und ihnen unter Umständen die Lust am Leben benimmt, und schließlich können konkurrierende Nierensymptome auch ernstere, das Leben gefährdende Komplikationen darstellen. Am besten wird man bei der Prognosestellung der Gicht etwas schematisch vorgehen:

1. Fälle von Gicht, die in dem 40. Lebensjahre beginnen, mit Surménage in der Ätiologie, möglichst ohne Heredität, mehrere Anfälle im Jahr von nicht zu langer Dauer, Anfälle alle Jahr wiederkehrend, keine Deformierung hinterlassend, geben im allgemeinen eine gute Prognose, sofern diese Patienten entsprechend therapeutisch behandelt werden. Jahrelanges Freisein, ja Verschwinden der Anfälle unter entsprechender Behandlung sind durchaus nichts Seltenes.

2. Fälle mit Heredität, frühzeitigem Beginn, im 20.—30. Lebensjahre, womöglich ohne Surménage in der Ätiologie, mit häufigen länger dauernden Anfällen erweisen sich therapeutisch zwar auch noch beeinflußbar bis zum Verschwinden der Anfälle für längere Zeit hindurch, indessen besteht hier schon große Neigung zum Übergang in chronische Deformierung mit Tophiablagerungen.

3. Fälle von primär deformierender Gicht, oft frühzeitig schon auftretend, mit starker Destruierung kleinerer Gelenke, geben eine schlechte Prognose, weil sie therapeutisch wenig beeinflußbar sind; das Fortschreiten des Leidens kann wenigstens durch entsprechende Behandlung verhindert werden.

4. Fälle von polyartikulärem Charakter brauchen die Prognose nicht zu trüben, erst dann, wenn sich aus dem polyartikulären Anfall sofort der Übergang zur deformierenden Gicht einfindet.

5. Bei Fällen von reiner Nierengicht, dazu gehört auch die Bleischrumpfniere, ist die Prognose bezüglich der Gichtattacken im allgemeinen nicht schlecht, schlecht nur dann, wenn sich zu einer typischen Gicht sekundär eine Schrumpfniere hinzugesellt; in letzterem Falle häufig schwere Deformierung der Gelenke. Die Bleischrumpfniere ist aus denselben Gesichtspunkten prognostisch zu beurteilen; quoad vitam ist die Beurteilung nur nach der Beschaffenheit der Nieren möglich.

Die Behandlung der Gicht.

Die Behandlung des akuten Gichtanfalles.

Wird man nachts zu einem akuten Anfall gerufen, so ist das beste Mittel die Einspritzung von Morphin in genügend großer Dosis; beim erwachsenen Mann also 0·02 bis 0·03 *g* Morphin. Am nächsten Tage gebe man Colchicin, wie auch noch die nächstfolgenden Tage. Das beste Präparat sind die Granules de Colchicine Houdé.

Wir geben im allgemeinen das Präparat in folgender Weise: am ersten Tage 4, am zweiten Tage 3, am dritten Tage 2, am vierten Tage 1 Granule (= 0·0001 *g* Colchicin enthaltend). Ein Abführmittel zu geben, empfiehlt sich nur dann, wenn auf das Colchicin hin keine Diarrhöe erfolgt.

Manche akuten Gichtiker, die ihre Medizin und Ärzte schon viel erprobt haben, bevorzugen den Liqueur Laville, andere Alberts Remedy. Beides sind wirksame Präparate. Die Tinct. Colchici steht aber hinter der Wirksamkeit des Colchicins zurück.

Während der arthritischen Attacke gebe man eine den Magendarmkanal womöglich gar nicht belästigende Diät (Suppen, Breie), um, sobald als der Patient das Bett verläßt, zur vollen purinfreien Diät überzugehen. Wichtig ist dabei, den Patienten sobald als nur irgend möglich aus dem Bett aufstehen zu lassen, ihn herumgehen und ihn körperliche Bewegungen machen zu lassen. Es steht insofern die Gicht im Gegensatz zu allen übrigen akuten Gelenkerkrankungen, bei denen die Schonung des erkrankten Gelenks die Hauptregel bildet.

Mit dem Einsetzen der vollen purinfreien Diät beginnt auch das Einsetzen der Atophantherapie, über deren Wesen und Anwendungsweise wir weiter unten berichten werden. Als Beispiel einer Diät im Anfalle sei folgende gegeben:

Morgens: Kaffee oder Tee mit Milch, Zwieback oder geröstetes Weißbrot mit Teebutter.

II. Frühstück: Zwieback mit Butter.

Mittags: Hafermehlsuppe, durchpassiertes Gemüse (Spinat, Mohrrüben, Blumenkohl, Maronen, Kartoffelmus), Kompotte (Apfelmus, Pflaumenmus).

Nachmittags: Kaffee oder Tee mit Milch.

Abends: Milchreis oder Grießbrei, resp. leichter Pudding mit Kompott oder Fruchtsauce.

Die Therapie des Intervalls.

Die Diät.

Da die Anhäufung des Blutes mit Harnsäure, die Urikämie, die Wurzel alles Übels bei der Gicht darstellt, müssen wir eine Diät bei der Gicht verordnen, durch die der Harnsäurespiegel des Blutes nach Möglichkeit herabgedrückt wird. Eine solche Kost ist purinfreie Diät.

Da indessen auch die fleischfreie Kost nicht ganz purinfrei ist, so sprechen wir besser von einer purinarmen Kost. Die Empfehlung einer purinarmen Kost für die Gicht ist schon frühzeitig ergangen, so von *Garrod.* Aber noch heutigestags gibt es Ärzte, die einer entgegengesetzten Ansicht huldigen, ausgehend von der Tatsache, daß Gichtiker mitunter auch bei sog. purinfreier, d. h. fleischfreier Kost Gichtanfälle durchzumachen haben. Zum Teil liegt das sicherlich daran, daß viele Ärzte die fleischfreie Kost nicht lange genug durchführen

lassen. Eine fleischfreie Kost soll vom Gichtiker nach Möglichkeit Monate hindurch durchgeführt werden; erst dann pflegt sich ihr voller Nutzen durch Verminderung der Anfälle zu zeigen.

Aber auch wenn unter längere Zeit durchgeführter purinarmer Diät noch Anfälle ab und zu auftreten, dürfen wir uns dadurch nicht entmutigen lassen; die Ursache liegt eben darin, daß bei der Gicht auch nach Ausschaltung der alimentären Harnsäurebildung unter Umständen intermediär noch viel Harnsäure im Blute kreisen kann. In den meisten derartigen Fällen dürfte es sich aber sicherlich um Diätfehler handeln, welche der Beobachtung entgehen. Es bedarf ja in schwereren Fällen nur relativ geringer exogener Purinzufuhr, um aus der chronisch vorhandenen endogenen Urikämie eine Hyperurikämie zu machen. Die Erkenntnis dessen, was eine purinfreie Diät heißt, ist aber noch keineswegs so verbreitet, wie z. B. diejenige einer kohlenhydratfreien Diät, schon deshalb nicht, weil es immer an genauen Analysen der Nahrungsmittel in größerem Umfange fehlte und die vorhandenen nicht weit genug bekannt wurden. Heute verfügen wir über exakte Analysenwerte. Wir verweisen auf die hier angeführten Analysentabellen, insbesondere diejenige von *Schmid* und *Bessau*[133], nach denen es leichtfällt, den Puringehalt der Nahrung zu bemessen. Man erfährt daraus in erster Linie, daß fleischfreie Ernährung sich nicht deckt mit purinfreier Ernährung, indem es eine Reihe von vegetabilischen Nahrungsmitteln gibt, wie Spinat, frische Schoten, Erbsen, Linsen, Körner, Steinpilze, Pfefferlinge u. a., welche einen Puringehalt aufweisen, wie er im Fleische besteht. Die uneingeschränkte Empfehlung aller Vegetabilien als harmlose Kost ohne Auswahl muß demnach heute als ein diätetischer Fehler betrachtet werden.

Wir weisen ferner darauf hin, daß die verschiedenen animalischen Nahrungsmittel recht verschieden in ihrem Puringehalt sind. Insbesondere interessieren die teils recht hohen Werte der Fische, Austern und Crustaceen, welche häufig als relativ harmlos in diätetischen Vorschriften Gichtkranker anzutreffen sind. So hält *Duckworth* Hummern, Austern und besonders Schellfisch, wenn sie frisch sind, für ganz unschuldig; *Ebstein* gestattet das Fleisch der Fische in frischem Zustand, und auch *Minkowski*, der überhaupt das absolute Fleischverbot nicht für richtig hält, verbietet nur fette und nicht ganz frische Fische, weil sie leicht Dyspepsie machen, während er Austern, wenn frisch, für durchaus empfehlenswert ansieht; überhaupt kommt nach *Minkowski* die Qualität und die Verdaulichkeit der Fleischspeisen bei ihrer Auswahl in erster Linie in Betracht.

Auf einen streng diätetischen Standpunkt stellen sich *v. Noorden*[134], *Umber*[135], *Brugsch* und *Schittenhelm*[136], welche mit aller Schärfe betonen, daß der erste und wichtigste Faktor der Gichtbebandlung eine anhaltende strenge Diät ist, welche nicht nur fleischfrei, sondern unter Berücksichtigung der Analysenresultate wirklich purinarm, nach Möglichkeit sogar purinfrei ist, um, wie schon gesagt, den Harnsäurespiegel des Blutes dauernd möglichst niedrig zu halten.

Mit der strengen Diät erreichen wir wohl noch einen anderen Vorteil, auf den bereits *v. Noorden*[134] hinwies, nämlich den der Schonung der fermentativen Kräfte. Man kann sich vorstellen, daß ähnlich, wie beim Diabetes der Zuckerstoffwechsel, durch eine monatelange und länger fortgesetzte Diät auch der Fermentapparat des Nucleinstoffwechsels infolge der geringeren Inanspruchnahme restituiert wird, so daß sich seine pathologische Beschaffenheit allmählich behebt. Endlich wird durch die Fernhaltung jeden Purinnachschubes dem Körper Gelegenheit gegeben, sein pathologisches Plus an Harnsäure, das sich in seinen Geweben findet, zu entfernen.

Selbstverständlich muß bei Verordnung einer strengen Diät die Diagnose sicherstehen. Man muß seiner Sache sicher sein, daß es sich in dem Fall um eine echte Arthritis urica handelt. Es ist kein Zweifel, daß gar nicht so selten chronische Arthritiden ganz anderer Provenienz mit diätetischen Vorschriften bedacht werden, welche gar nicht am Platze sind. Aber auch bei der echten Gicht muß die Individualität berücksichtigt werden. Wir möchten zwar die Ansicht aussprechen, daß es wohl gelingt, bei nötiger Beherrschung der Kochkunst den Kochzettel auch bei Beschränkung auf purinfreie oder purinarme Nahrungsmittel so zu variieren, daß die Diät ebenso dauernd unschwer durchgeführt werden kann, wie eine Diabetikerdiät. Man wird aber doch manchmal nicht umhin können, Konzessionen zu machen, und da kann man eine weniger strenge Diät unter Heranziehung der analytischen Werte durch Zumessung einer bestimmten Menge Purinkörper verschreiben.

Unsere Therapie für den weiteren Verlauf würde nur zweifellos eine vollkommen feste Basis erst dann erhalten, wenn wir im stande wären, für jeden einzelnen Gichtfall zu bestimmen, wie groß in seinen einzelnen Stadien die Purinzufuhr sein dürfte, die der jeweiligen Urikämie, resp. den urikolytischen Kräften entspräche.

v. Noorden und *Schliep*[134a] empfehlen daher eine Toleranzbestimmung, wodurch die Menge purinhaltigen Materials erkannt wird, welche noch ordnungsgemäß verarbeitet und eliminiert werden kann. Hier liegt dann die Toleranzgrenze, bei deren Überschreitung erst die Gefahren beginnen. Um diese festzustellen, verfolgt man in einer purinfreien Ernährungsperiode den Einfluß einer gewissen Fleischmenge (200—400 *g*) auf die Harnsäureausscheidung. In ganz ähnlicher Weise geht *Umber*[135] vor. In dem er den Kranken auf purinfreie Kost setzt, bestimmt er zunächst die endogene Harnsäureausscheidung; dann gibt er eine Fleischzulage und beobachtet, wie lange es dauert, bis im Harn wieder der endogene Wert erreicht wird, bis also die durch die Fleischzulage bedingte Erhöhung in der Ausscheidung wieder verschwunden ist. Je mehr Tage dies dauert, desto schwerer ist der Fall und desto strenger muß er gehalten werden. *Umber* erlaubt dann bestimmt zugemessene Fleischzulagen alle paar Tage und setzt die fleischfreien Intervalle so an, daß sie der durch den Stoffwechselversuch gefundenen Erhöhung entsprechen. So vermeidet er jede Kumulation.

Beide Methoden, die *v. Noorden*sche Toleranzbestimmung und die *Umber*schen Purinhungertage, haben zweifellos ihre guten Seiten, indem sie das einzig richtige Prinzip der funktionellen Therapie verfolgen. Am besten werden sie wohl kombiniert angewendet, wie *Schittenhelm* und *Schmid*[137] betonen. Immerhin ist zu bedenken, daß der Aufschluß durch die Toleranzbestimmung kein ganz eindeutiger ist. Die Harnsäureausscheidung hängt ja von zwei Faktoren ab, von der Harnsäurebildung und der Harnsäureausscheidung. Dabei braucht eine stark verschleppte Ausscheidung keineswegs das Symptom eines schweren Falles zu sein, da gerade hier die Verhältnisse zwischen Harnsäurebildung und -ausscheidung die denkbar günstigen sein können. Es muß daher sowohl die Zeit als auch die Menge der in der Zeiteinheit ausgeschiedenen Harnsäure in Betracht gezogen werden, sowie der Grad von Urikämie und die Neigung zur Hyperurikämie. Namentlich die letztere verdient Berücksichtigung. Von ihr hängt die Häufigkeit, die Heftigkeit und die Dauer der Anfälle ab, und aus diesen kann man auf die Neigung zur Hyperurikämie schließen. Ausfall der Stoffwechseluntersuchung und Berücksichtigung des individuellen Verlaufes müssen die Diät im einzelnen Fall bestimmen.

Was die übrigen Nahrungsstoffe anbelangt, so bedarf es bei vernünftiger Verteilung derselben in der Kost keiner besonderen Vorschrift. *Umber* glaubt allerdings, die Eiweißzufuhr einschränken zu müssen, indem er annimmt, daß große Eiweißmengen die endogene Harnsäurekurve in die Höhe treiben. Wir können ihm hierin nicht folgen und sehen keinen Grund, die Auswahl der erlaubten Nahrungsmittel durch eine Beschränkung der Eiweißmenge noch mehr einzuengen.

Fett ist bei normalem Fettstoffwechsel in allen Formen und Mengen gestattet, soweit es die Verdauung nicht behelligt. Bei Komplikation mit Fettsucht ist darauf Rücksicht zu nehmen.

Kohlenhydrate, Obst und Gemüse, bilden einen wesentlichen Bestandteil der Gichtikerdiät. In vernünftigen Grenzen genossen, werden sie vorzügliche Dienste leisten. Zu warnen ist nur vor forcierten Obstkuren, wie Trauben-, Citronen- etc. Kuren, indem diese einerseits leicht zu schädlichen Digestionsstörungen führen können, anderseits aber den Körper mit Alkali überschwemmen, was nach den bereits besprochenen experimentellen Forschungen (s. p. 51) die Bildung entzündlicher Uratherde begünstigen muß.

Aus denselben Gründen muß man auch vor dem allzu reichlichen Gebrauch alkalischer Wässer warnen. Wenn wir auch den Wert von Badekuren mit vernünftiger Diätetik und mäßiger Durchschwemmung des Körpers durch Mineralwässer vollauf anerkennen, wenn wir auch natürlich zugeben, daß unter Umständen, namentlich wenn komplizierende Dyspepsien gastrischer oder intestinaler Natur vorliegen, eine mäßige Trinkkur mit selbst alkalischen Wässern auch dem Gichtkranken zuweilen gute Dienste leisten, so müssen wir uns doch für die Gicht der beliebten forcierten Alkalitherapie gegenüber völlig ablehnend verhalten. Die Gründe sind aus dem p. 51 Gesagten zu

ersehen. Übrigens ist die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß die manchmal beobachtete günstige Wirkung der alkalischen Wässer mit ihrem Radiumgehalt zusammenhängen.

S. Cohn[138] kommt übrigens neuerdings zu einer Empfehlung kalireicher Kost bei der Gicht, weil als Monotatriumurat (experimentell) abgelagerte Harnsäure durch kalireiche Kost eher vermindert wird; Erfahrungen von *Bechhold* und *Ziegler*[139] weisen gleichfalls darauf hin, daß bei einem mit Mononatriumurat gesättigten Serum Na und Ca fördernd, K und Mg hemmend auf die Ausfällung des Urats wirken. Indessen sind diese Tatsachen noch nicht ausreichend, um in praxi die Kalisalze bei der Gicht zu empfehlen.

Als Getränke empfehlen sich erdalkalische Säuerlinge, Limonaden und ähnliche Mischungen. Was den Alkohol anbelangt, so ist er im Hinblick auf seine nachgewiesene Schädigung des Nucleinstoffwechsels am besten völlig zu verbieten. Man kann ja alkoholfreie Weine erlauben und bei sehr großen Alkoholfreunden, die nicht zur Abstinenz zu bringen sind, allenfalls leichte Moselweine. Was den Kaffee und Tee anbelangt, so müßte man sie aus der strengen Diät streichen, weil der Übergang eines kleinen Anteils ihrer Methylpurine in Harnsäure nach den in der Literatur vorliegenden Versuchen möglich ist; indessen wirkt nach unseren praktischen Erfahrungen weder Kaffee noch Tee anfallauslösend.

Was die Aufstellung der Diät beim Gichtiker anlangt, so ist der Gichtiker calorisch ebenso einzustellen, wie der Gesunde. Fettsüchtige Gichtiker werden zweckmäßig langsam entfettet, magere calorisch reichlich eingestellt. (Siehe die Kapitel Fettsucht und Überernährung.) Die purinarme Diät darf (s. o.) keine eiweißarme sein. Am besten gibt man 15—20% der gesamten erforderlichen Calorien an Eiweiß. Als Eiweißträger kann man sich in der Hauptsache der Eier, Milch, Käse bedienen; nur im Notfalle künstlicher Eiweißpräparate (z. B. Casein, Plasmon etc.).

Als Muster einer purinarmen Diät, die durch reichliche Zugabe von Butter, Sahne, Speck oder durch Fortlassen dieser beliebig calorisch verändert werden kann, sei hier folgendes Beispiel der Kostordnung aufgestellt:

Morgens: Coffeinfreier Kaffee mit 50 *g* Sahne oder 100 *g* Milch, 150 *g* Weißbrot; 25—50 *g* Butter, 25—50 *g* Honig, Fruchtgelee, Marmelade.

II. Frühstück: 2 Eier oder 50—100 *g* Käse (Emmentaler, Quark, Limburger, Holländer, Fromage de Brie, Sahnenkäse, Roquefort, Kuhkäse, Edamerkäse etc.), Weißbrötchen (50—75 *g*), 25 *g* Butter.

Mittags: 300 *g* einer sämigen Suppe (Grieß, Graupen, Reis, Tapioka, Sago, Hafermehl oder Fruchtsuppe), (cave Bouillon!), 150 *g* Kartoffeln, eventuell als Kartoffelmus, 150 *g* grüne Gemüse (durchs Sieb geschlagen), eventuell Salate, 200 *g* Pudding (Grieß, Reis, Mondamin) mit Fruchtsauce oder Kompott (in das gesamte Mittagessen lassen sich 50—100 *g* Butter verarbeiten).

Nachmittags: Coffeinfreier Kaffee mit Milch oder Sahne, 50—100 *g* gerösteter Zwieback mit Butter (25—50 *g*) und Marmelade.

Abends: Omelette mit Marmelade oder Rührei oder Eier in sonstiger Form (eventuell auch eine Mehl-, Grieß- oder Reisspeise mit Fruchtsaucen), 100 *g* Brot mit 25 *g* Butter, 50 *g* Käse, 100 *g* Obst.

(Eventuell mittags und abends: 2mal 20 Tropfen Acid. hydrochl. dilut. Tafelgetränk: erdige Säuerlinge, z. B. Selters, Römerbrunnen, Wirdunger Georg Viktorquelle, Reinhardshausener Reinhardsquelle u. a. m., ca. $^3/_4 - 1$ *l*).

Gewöhnlich lassen wir die geplagten Patienten eine purin- (fleisch- und fisch-) freie Diät zwei bis drei Monate durchführen, gestatten dann acht Wochen lang wöchentlich zwei- bis dreimal Fleisch (150 *g* nur einmal mittags, wobei es gleichgültig ist, ob man weißes oder schwarzes Fleisch verabreicht, während es verboten ist, zellreiches Fleisch zu verabreichen, also Thymus, Leber, Niere, Lunge, Hirn) und später sechsmal in der Woche Fleisch, also mit einem Fleischfasttag, wobei auch hier wieder betont werden muß, daß das Fleisch nur einmal am Tage gereicht wird und nicht in größerer Portion als 150 bis 200 *g*.

I. Puringehalt der Nahrungsmittel nach *J. Schmid* und *G. Bessau.*

(Therapeutische Monatshefte 1911, S. 116.)

100 *g*	Basen-N in *g*	Harnsäure in *g*	100 *g*	Basen-N in *g*	Harnsäure in *g*
Fleischsorten:			Fasan	0·034	0·102
Rindfleisch	0·037	0·111	Bouillon (100 *g* Rindfleisch, 2 Std. lang gekocht)	0·015	0·045
Kalbfleisch	0·038	0·114			
Hammelfleisch	0·026	0·078			
Schweinefleisch	0·041	0·123	Fische:		
Gekochter Schinken	0·025	0·075	Schellfisch	0·039	0·117
Roher Schinken	0·024	0·072	Schlei	0·027	0·084
Lachsschinken	0·017	0·051	Kabeljau	0·038	0·114
Zunge (Kalb)	0·055	0·165	Aal (geräuchert)	0·027	0·081
Leberwurst	0·038	0·114	Lachs (frisch)	0·024	0·072
Braunschweiger Wurst	0·010	0·030	Karpfen	0·054	0·162
Mortadellenwurst	0·012	0·036	Zander	0·045	0·135
Salamiwurst	0·023	0·069	Hecht	0·048	0·144
Blutwurst	0	0	Bückling	0·028	0·084
Gehirn (Schwein)	0·028	0·084	Hering	0·069	0·207
Leber (Rind)	0·093	0·279	Forelle	0·056	0·168
Niere	0·080	0·240	Sprotten	0·082	0·246
Thymus (Kalb)	0·330	0·990	Ölsardinen	0·118	0·354
Lungen (Kalb)	0·052	0·156	Sardellen	0·078	0·234
Huhn	0·029	0·087	Anchovis	0·145	0·465
Taube	0·058	0·174	Krebse	0·020	0·060
Gans	0·033	0·099	Austern	0·029	0·087
Reh	0·039	0·117	Hummern	0·022	0·066

100 g	Basen-N in g	Harnsäure in g
Eier:		
Hühnerei	0	0
Kaviar	0	0
Milch und Käse:		
Milch	0	0
Edamer Käse	0	0
Schweizer Käse	0	0
Limburger Käse	Spuren	Spuren
Tilsiter Käse	0	0
Roquefort	0	0
Gervais	0	0
Sahnenkäse	0·005	0·015
Kuhkäse	0·022	0·066
Gemüse:		
Gurken	0	0
Salat	0·003	0·009
Radieschen	0·005	0·015
Blumenkohl	0·008	0·024
Welschkraut	0·007	0·021
Schnittlauch	Spuren	Spuren
Spinat	0·024	0·072
Weißkraut	0	0
Mohrrüben	0	0
Grünkohl	0·002	0·006
Braunkohl	0·002	0·006
Rapunzel	0·011	0·033
Kohlrabi	0·011	0·033
Sellerie	0·005	0·015
Spargel	0·008	0·024
Zwiebeln	0	0
Schnittbohnen	0·002	0·006
Kartoffeln	0·002	0·006
Pilze:		
Steinpilze	0·018	0·054
Pfefferlinge	0·018	0·054
Champignons	0·005	0·015
Morcheln	0·011	0·033
Obst:		
Bananen	0	0
Ananas	0	0
Pfirsiche	0	0
Weintrauben	0	0
Tomaten	0	0
Birnen	0	0
Pflaumen	0	0
Preißelbeeren	0	0
Apfelsinen	0	0
Aprikosen	0	0
Blaubeeren	0	0
Äpfel	0	0
Mandeln	0	0
Haselnüsse	0	0
Walnüsse	0	0
Hülsenfrüchte:		
Frische Schoten	0·027	0·081
Erbsen	0·018	0·054
Linsen	0·054	0·162
Bohnen	0·017	0·051
Cerealien:		
Grieß	0	0
Graupe	0	0
Reis	0	0
Tapioka	0	0
Sago	0	0
Hafermehl	0	0
Hirse	0	0
Brote:		
Semmel	0	0
Weißbrot	0	0
Kommißbrot	Spuren	Spuren
Pumpernickel	0·003	0·009

Die gefundenen Zahlen zeigen, daß die Werte für Muskelfleisch innerhalb relativ geringer Grenzen schwanken. Beträchtlichere Unterschiede zeigen die verschiedenen Fischarten; besonders die kleineren Sorten (Sardinen, Sardellen, Anchovis) geben auffallend hohe Werte. Es dürfte dies dadurch zu erklären sein, daß bei letzteren nicht das abpräparierte Muskelfleisch, sondern der ganze Fisch, wie er meist genossen wird, analysiert wurde. Die relativ großen Werte einiger häufig genossenen Vegetabilien geben gleichfalls eine gewisse Direktive für die Aufstellung einer Kostordnung, da sie bei Genuß von größeren Mengen eine nicht zu vernachlässigende Purinquelle darstellen.

II. Puringehalt der hauptsächlichsten Nahrungsmittel nach *Walker Hall.*

Auf 100 *g* kommen Gramm Harnsäure:		Auf 100 *g* kommen Gramm Harnsäure	
Kabeljau	0·0699	Hafermehl	0·0636
Scholle	0·0954	Reis	0
Heilbutt	0·1224	Erbsenmehl	0·0468
Kaldaunen	0·0687	Bohnen	0·0765
Hammel	0·1158	Linsen	0·0750
Kalb (Lende)	0·1395	Tapioka	0
„ (Hals)	0·0900	Kohl	0
Schwein (Lende)	0·1458	Salat	0
„ (Hals)	0·0681	Blumenkohl	0
Kaninchen	0·1140	Spargel	0·0258
Milch	0·0006	Gerösteter Kaffee	1·24
Schinken	0·1336	Kartoffeln	0·0024
Rind (Brust)	0·1365	Tee	1·35—3·58
„ (Lende)	0·1566	Schokolade	1·43
„ (Leber)	0·3303	Kakao	1·30
Kalbsbries	1·2075	Bier	0·0159
Hahn	0·1554	Pale ale	0·0177
Truthahn	0·1512	Porter	0·0186
Bouillon	0·1512	Bordeaux	0
Fleischextrakt	2·0—5·0	Volnay	0
Weißbrot	0	Sherry	0
Schwarzbrot	0·0400	Porto	0

1 Tasse Tee (Ceylon)	enthält	0·0805
1 „ „ (indischer)	„	0·0700
1 „ „ (chinesischer)	„	0·025—0·046
1 „ Kaffee	„	0·110—0·250
1 „ Schokolade	„	0·268—0·572
1 „ Kakao (10 *g*)	„	0·130

Der Gehalt an Purinbasen ist in dieser Tabelle, welche dem Buche von *Henri Labbé* „La Diathèse urique“, Paris 1908, entnommen ist, in die entsprechenden Harnsäuremengen, die ihnen entsprechen, umgerechnet. Dabei ist jedoch zu erinnern, daß die großen Mengen Purinkörper, die in Kaffee, Tee, Schokolade, Kakao enthalten sind, Methylpurine darstellen und nur zum kleinsten Teil als Harnsäurebildner in Betracht kommen.

III. Purinbasengehalt einiger Nahrungsmittel nach *A. Hesse.*

Medizinische Klinik 1910, Nr. 16.

Auf 100 *g* kommen Gramm Harnsäure:		Auf 100 *g* kommen Gramm Harnsäure:	
Thymus	1·308	Hirn	0·233
Leber	0·372	Rindfleisch	0·175—0·189
Niere	0·320	Hammelfleisch	0·189—0·191

Auf 100 *g* kommen	Gramm Harnsäure:	Auf 100 *g* kommen	Gramm Harnsäure:
Kalbfleisch	0·178—0·189	Schnittbohnen	Spur
Schweinefleisch	0·181—0·185	Karotten	0·007
Hühnerfleisch	0·186	Kartoffeln	0·019
Rehfleisch	0·182	Spargel	0·057
Taubenfleisch	0·154	Blumenkohl	0·078
		grüne Erbsen	0·079
Forelle	0·213	weiße Bohnen	0·098
Lachs	0·201	Erbsenmehl	0·108
Hecht	2·222	Weizenmehl	0·116
Kabeljau	0·131	Roggenmehl	0·096
Seezunge	0·137		
Kaviar	0·110	Milch	0·010
Austern	0·217	Eier	Spur

Der Gehalt an Purinbasen ist in dieser Tabelle in Harnsäure umgerechnet.

Medikamentöse Therapie.

Atophantherapie.

Bei der Prüfung der Chinolincarbonsäuren fanden *Nikolaier* und *Dohrn*[140], daß die 2 — Phenylchinolin — 4 Carbonsäure einen die Harnsäure steigernden Einfluß besitzt, welche Tatsache durch *Weintraud*[141] und viele andere [142—153] nicht nur für den gesunden Menschen, sondern auch für den Gichtiker bestätigt wurde. Dieses Präparat stellt nun einen in seiner physiologischen Wirksamkeit außerordentlich interessanten Körper vor. Es vermehrt nicht nur den endogenen Harnsäurewert um 100 bis 200%, sondern vermag auch beim Gichtiker ins Blut injizierte Harnsäure quantitativ zur Ausscheidung zu bringen (*Weintraud*), ebenfalls erhöht es ganz gewaltig die exogene Harnsäurebildung (*Frank-Przedborski*[151]). Während *Weintraud* die Wirkung des unter dem Namen „Atophan" in den Handel kommenden Präparates in erster Linie als elektive, die Harnsäureausscheidung befördernde Wirkung auffaßt, glauben wir in Übereinstimmung mit *Retzlaff*[149] und *Schittenhelm*[150], daß die harnsäureausscheidunganregende Wirkung des Atophans etwas Sekundäres ist, während primär die „harnsäuremobilisierende" Wirkung ist. Und diese Wirkung stellen wir[153] uns — wozu wir experimentelle Gründe haben — folgendermaßen vor: Sowohl im endogenen als auch im exogenen Nucleinumsatz wird nicht die gesamte Menge des abgebauten Nucleins (also die Nucleinsäuren, Mononucleotide) in den Umsatz gebracht, sondern ein Teil bleibt als Reserve (zu künftigem Ansatz zur Verfügung stehend) im Körper (und hauptsächlich in der Leber) zurück. Diese Aufspeicherung in der Leber entspricht einer Leberaufspeicherung von Glykogen, Fett, Eiweiß. Atophan hat nun eine specifische Wirkung auf den Umsatz dieses Anteils des intermediären Nucleinstoffwechsels, der sich gewöhnlich unseren Berechnungen ganz entzieht, in dem Sinne, daß es hier umsatzverstärkend oder mobilisierend wirkt*.

* Eine Parallele also zur kohlenhydratmobilisierenden Wirkung des Adrenalins.

Gibt man einem Gesunden bei purinfreier Diät Atophan (zwei oder mehr Tage lang 3 *g*), so erhält man eine maximale Harnsäureausscheidung über den endogenen Wert hinaus, die trotz weiterer Atophandarreichung nach einiger Zeit geringer wird. Bei purinhaltiger Diät ist die Mehrausscheidung unter der Atophandarreichung entsprechend größer. Das Wesen der Atophanwirkung liegt also nach unserer Meinung in dem Umsatz des intermediären (sonst wohl zum Wiederaufbau verwandten) Nuclein- oder Nucleinsäuredepots und sekundär in der Anregung der Niere zur Ausscheidung der circulierenden Harnsäure.

Zweifelsohne tritt zur Zeit der Atophandarreichung bei Gesunden eine, wenn auch geringe Urikämie ein (*Retzlaff*[149], *Dohrn*[147]); daß beim Gichtiker unter dem Einfluß des Atophans die Harnsäure aus dem Blute verschwindet, haben wir jedenfalls noch nicht feststellen können.

Unter Zugrundelegung dieser obengenannten objektiven Beobachtung, daß beim Gesunden wie beim Gichtiker durch Atophan eine sich bald erschöpfende Harnsäuremehrausscheidung zutage tritt, können wir die empirische günstige Wirkung des Atophans für die Gicht folgendermaßen verwerten: Stellt die Stoffwechselgicht verschleppte Harnsäurebildung und -ausscheidung dar, so macht die Atophandarreichung einen beschleunigten Harnsäureumsatz und -ausscheidung, stellt also symptomatisch einen im entgegengesetzten Sinne wirkenden Mechanismus dar. Wir erreichen beim Gichtiker als Bilanz auf jeden Fall Eliminierung der Harnsäure, müssen aber, da die Wirkung sich bald erschöpft, die optimale Wirkung des Atophans zu erzielen suchen.

Im allgemeinen geben wir, um diese optimale Wirkung zu erreichen, beim Gichtiker das Atophan in Dosen von 2 bis 3 *g* pro die (à 0·5 *g*, verteilt über den Tag) in Anfallsperioden n u r u n m i t t e l b a r v o r oder u n m i t t e l b a r n a c h dem Anfalle, da hier die Harnsäureausscheidung sehr niedrig zu liegen pflegt. Während der heftigsten Gelenkattacken geben wir das Atophan nicht, da schon normalerweise zu jener Zeit im Gichtanfall eine starke Harnsäureelimination statthat, die durch das Atophan wenig gesteigert wird. Nach dem Anfall gegeben, kann es dagegen weitere Exacerbationen verhindern, vor dem Anfall genommen, das Auftreten eines Anfalles coupieren. Man muß also dem Gichtiker das Präparat in die Hand geben und ihm überlassen, sowie die ersten prämonitorischen Zeichen eines Gichtanfalles auftreten, das Atophan zu nehmen.

Weiter geben wir bei Fällen von typischer Arthritis urica oder Fällen von primär chronischer Arthritis urica das Atophan in regelmäßigen Intervallen, u. zw. in leichteren Fällen alle vier Wochen, in schwereren Fällen alle 8—14 Tage, durch zwei Tage hindurch (je 2·0—3·0 *g* pro die); damit ist man in der Tat im stande, sehr häufig das Auftreten der Anfälle hinauszuschieben oder sogar — soweit unsere Beobachtungen, die sich in dieser Beziehung nicht über zwei Jahre erstrecken, — ganz zu vermeiden. Eine tägliche Darreichung von Atophan empfiehlt sich bei diesen Fällen selbst in kleinen Dosen nicht, da man damit gar nichts erreicht.

Anders liegen allerdings die Dinge bei der Polyarthritis urica mit hohem Harnsäuregehalt des Harnes und Blutes. Hier kenne ich Fälle, wo die Patienten seit einem Jahre täglich 1—2 *g* Atophan nehmen, und wo das Aussetzen des Mittels sofort heftige Schmerzen in den Gelenken verursacht; und das Merkwürdige an diesen Fällen ist, daß trotz einer so langen Darreichung von Atophan keine Störung von seiten der Niere vorhanden ist, und daß das Atophan trotz langer Darreichung immer noch eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung verursacht. Das bestätigt unsere Ansicht, daß man diese Fälle mit der geringen oder gar nicht nachweisbaren Purinstoffwechselanomalie als harnsäurediabetische bezeichnen muß, d. h. solche, deren Harnsäurebildungsvermögen (synthetisch, bzw. analytisch) gesteigert ist.

Schlechtere Erfahrungen haben wir mit der Atophandarreichung bei Fällen reiner Nierengicht gemacht; in manchen Fällen versagte es nicht nur in bezug auf die Harnsäureausscheidung, wir bekamen auch, trotz Natron, häufig Nierenschmerzen, auch konnte ich manchmal geringe Vergiftungssymptome (Übelkeit, Unwohlsein, schnellen Puls, Herzklopfen u. s. w.) beobachten. Es ist das Atophan also in erster Linie bei der Arthritis urica und der primär chronischen Arthritis urica in intermittierender Darreichungsform indiziert, bei der Polyarthritis urica in mehr oder minder längerer Anwendung; mit Vorsicht zu gebrauchen ist es bei der Nierengicht.

Es soll übrigens nicht verschwiegen werden, daß die Atophantherapie mit gewissen unangenehmen Begleiterscheinungen verbunden sein kann. So führt es besonders in Fällen von gleichzeitigen Nierensteinen oft zu heftigen Koliken, die wohl durch das Ausfallen der Harnsäure in großen Wetzstein- und Hantelkrystallen (verursacht durch die starke Harnacidität) bedingt sind. In solchen Fällen und überhaupt allgemein empfiehlt sich die Einnahme von Atophan zusammen mit einer Messerspitze doppeltkohlensauren Natrons.

Weiters aber sind uns Fälle starker Idiosynkrasie gegen Atophan zur Beobachtung gekommen (Durchfälle, Erbrechen, Kopfschmerzen, Ohrensausen etc.), die uns zwangen, das Atophan ganz abzusetzen.

Um den unangenehmen, bitteren Geschmack des Atophans zu vermeiden und die häufig eintretenden Magenbeschwerden zu umgehen, ist von *Dohrn* ein Präparat in den Handel gebracht unter dem Namen Isatophan, das eine Methoxycinchoninsäure darstellt und das geschmacklos ist. Es hat eine dem Atophan ganz ähnliche Wirkung und kann auch gleich dosiert werden.

Andere Mittel.

Gegenüber dem Atophan und dem Colchicum sind andere sog. Specifica der Gicht wirkungslos. Natürlich wirken Salicylsäure und Antipyretica im akuten Anfall und bei den immer wiederkehrenden kleineren Attacken der chronischen Gichtiker gut, vorausgesetzt, daß man sie in großen Dosen zu mehreren Gramm am Tage verordnet; wirkungslos, wenn auch von fast jedem Gichtiker auf die Länge der Zeit durchprobiert und ab und an, wenigstens

vorübergehend, gelobt sind dagegen die die Harnsäure zwar im Reagensglase, aber nicht im Körper lösenden organischen Basen, **Piperazin, Lycetol, Lysidin.**

Auch das **Lithium** wie die **Alkalien** sind nicht nur wirkungslos, sondern direkt schädlich bei der Gicht (daher das Natriumcitrat, Citronenkuren, Lithionwässer ganz zu verwerfen).

Eher ist schon bis zu einem gewissen Grade der **Falkensteinschen Salzsäuretherapie** das Wort zu reden. *Falkenstein*[154] gibt 50—100 Tropfen Salzsäure pro die, auf die einzelnen Mahlzeiten verteilt. Wo komplizierende Störungen, Sub- und Anacidität vorhanden sind, was übrigens bei Gichtikern sehr selten der Fall ist, ist diese Verordnung durchaus angebracht. *Brugsch* und *Schittenhelm*[155] haben früher darauf hingewiesen, daß experimentelle Erfahrungen (*v. Loghem*[156], *Silbergleit*[157] u. a.) eine gewisse Basis für die Wirkung der Salzsäuretherapie auch bei magendarmgesunden Gichtkranken schaffen. In praxi stehen ihnen keine einheitlichen Resultate gegenüber. Sie scheint in einzelnen Fällen günstig zu wirken, häufig aber zu versagen, und darum möchten wir heute noch, wie früher, unsere Ansicht dahin formulieren, daß ein Versuch bei der Unschädlichkeit der Medikation wohl gemacht werden kann.

Ebenso unwirksam wie die Diamine in der Therapie der Gicht sind die **Derivate der Chinasäure:** Urosin (Verbindung von Chinasäure mit Lithiumcarbonat), Urol (chinasaurer Harnstoff), Sidonal (Chinasäurepiperazin), Neusidonal (Chinasäureanhydrid), Chinotropin (Chinasäureurotropin).

Was nun die praktischen Heilerfolge der **Radiumemanationstherapie** bei der Gicht anbelangt, so kann man folgendes berichten. In erster Linie ist durch *His* und seine Schule die Emanation für die Behandlung der Gicht in Anspruch genommen. *Gudzent*[161, 164, 165] beobachtete „bei der Mehrzahl der erfolgreich behandelten Fälle in der dritten Woche Abnehmen der Schmerzen, Zurückgehen der Schwellungen, Verbesserung der Beweglichkeit in den Gelenken. Bei einzelnen Patienten traten diese Erscheinungen früher auf, fast ausnahmslos gehörten diese dem jüngeren Alter an, bei anderen, fast ausnahmslos älteren Kranken machte sich eine Besserung erst nach Beendigung der Kur, also etwa in der 5., 6., ja 8. Woche nach Beginn der Behandlung bemerkbar“. Bei einer Reihe von Fällen blieb der Erfolg aus. Wir selbst können im Radiumemanatorium an Gichtikern nicht von allzu bemerkenswerten Heilerfolgen berichten, doch sprechen wir der Radiumemanation auf die Gicht keineswegs die Erfolge ab, sofern die Behandlung mit erheblich größeren Emanationsmengen durchgeführt wird, als es bis jetzt geschieht (2 M. E. pro Liter Luft). *Gudzent* fand nun unter dem Einfluß der Emanationsbehandlung eine deutliche Beeinflussung des Purinstoffwechsels im Sinne einer Beschleunigung und ferner das Verschwinden der Harnsäure aus dem Blut (wenigstens unter 50 Fällen 37mal). *Gudzent* sieht hier die Radiumwirkung in einer Aktivierung der Fermente des Purinstoffwechsels. Wir konnten bei einer Anzahl von Fällen (etwa 5) das Verschwinden von Harnsäure aus dem Blute bei Emanationsbehandlung (4 Wochen, täglich 2 Stunden bei 2 M. E. in 1 *l* Luft) nicht bestätigen; wir fanden auch keine größeren Harnsäurewerte im Urin bei der Gicht

unter dieser Behandlung, auch keine Beeinflussung des Purinstoffwechsels; das mag indessen an der Verwendung zu niedriger Dosen Emanation liegen. Trotzdem würden wir empfehlen, die Emanationsbehandlung der Gicht unter Anwendung hoher Dosen zu betreiben, wobei wir allerdings auch die Trinkkur (*Lazarus*[159, 160, 166]) zu ihrem Recht kommen lassen.

Daß im besonderen das Radium D keine Einwirkung auf die Zersetzung der Harnsäure im Blute ausübt, darf heute als ausgemacht gelten.

Schließlich sei noch hervorgehoben, daß im akuten Anfall oft die *Bier*sche **Stauung** der Gelenke, mehrere (3—5) Stunden lang durchgeführt, gute Erfolge hinsichtlich des Nachlassens der Schmerzen bewirkt. Bei chronischen Gelenkveränderungen kann man die *Bier*sche Stauung oft als Vorbehandlung für die Mobilisierung der Gelenke verwenden, die dann durch **Massage** der Gelenke geschieht, unter gleichzeitiger Verwendung von 2—3%igen, 36° C warmen Solbädern (Dauer der Bäder 1/4 Stunde). Da, wo Verdickung der Gelenkkapseln vorhanden ist, verwenden wir zum Massieren eine allerdings auf die Dauer die Haut manchmal etwas reizende Mischung:

Rp.: Thiosinamin 1·0
Glycerin 50·0
Sapo viridis ad 100·0

Nach dem Massieren muß die Haut eingefettet werden, um ein Ekzematöswerden zu vermeiden.

Literatur: Von zusammenfassenderen Werken über die Gicht seien genannt:

[1] *Alfred Baring Garrod,* Natur und Behandlung der Gicht und der rheumatischen Gicht. Übersetzt von Dr. Eisenmann. Würzburg **1891**. — [2] *Lecorché,* Traité théorique et pratique de la goutte. Paris **1884**. — [3] *Dyce Duckworth,* Die Gicht. Übersetzt von H. Dippe. Leipzig **1894**. — [4] *Charcot,* Leçons cliniques sur les maladies des viellards et les maladies chroniques. Paris **1874**. — [5] *Ebstein,* Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden **1906**. — [6] *Minkowski,* Die Gicht. Wien **1903**. — [7] *Th. Brugsch* u. *Schittenhelm,* Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen (Gicht, Uratsteindiathese etc.). Jena **1910**.

Ausführliche Literaturangaben über die Klinik der Gicht bis zum Jahre 1903, bzw. 1906 s. bei *Minkowski*[6] und *Ebstein*[5], über die Stoffwechselanomalien bei *Brugsch* und *Schittenhelm*[7] (hier die Literatur bis 1910).

Zur Geschichte der Gicht s. *Ebstein*[5], ferner *Armand Delpeuch,* La goutte et le rheumatisme. Paris **1900**.

Ferner [8] *Hersch Albert,* Beiträge zur älteren Lehre von der Gicht im XVII. und XVIII. Jahrhundert. Diss. Berlin **1911**. — [9] *Sydenhams* Werke, übersetzt von Mastalir. Wien **1787**, II (Abhandlung vom Podagra und der Wassersucht).

[10] *C. A. Scudamore,* Natur und Heilung der Gicht. Deutsch von Hesse. Halle **1819**. — [11] *Ure,* Researches on gout. London. med. Gaz. **1844/45**, XXXV, S. 1888. — [12] *Goldscheider,* Über atypische Gicht und ihre Behandlung. Zt. f. diät.-phys. Th. **1912**, XVI. — [13] *Virchow,* Seltenere Gichtablagerungen. Virchows A. **1868**, XLIV, S. 137. — [14] *Walter Wichmann,* Ein Fall von Kalkablagerungen unter die Haut (Kalkgicht). Diss. Berlin **1910**. (Daselbst die Literatur über diese Frage.) — [15] *Litten,* Fortschritte der Medizin. **1904**, XXII, Nr. 9. — [16] Nach *Cruveilhier,* Anatomie pathologique. T. I, Livr. 4, Pl. III. — [16a] *Heberden,* Opera medica. Recogn. L. H. Friedländer. Leipzig **1831**, cap. XXVIII. — [17] *Huber,* D. med. Woch. **1896**, Nr. 12. — [18] *Potain* et *Sarbanesco,* Sem. méd. **1896**, Nr. 12. — [19] *Ethel Drindberg,* Die Gicht im Röntgenbilde. Diss. Berlin **1911**. — [20] *Normann Moore,*

St. Barth. Hosp. Reports. **1887**, XXIII, zit. nach *Duckworth.* — [21] *S. Wilks,* Br. med. j. 1881, II, S. 938. — [22] *Rudolf Virchow,* Zur Geschichte der Arthritis deformans. Virchows A. **1869**, XLVII, S. 298. — [23] *Litten,* Virchows A. LXVI, S. 129. — [24] s. b. *Ebstein,* Die Gicht. 2. Aufl. **1906**, S. 38. — [25] *Karl Braun,* Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der Spondylitis deformans als einer der häufigsten Ursachen mannigfacher Neurosen. **1875**. — [26] *Goldscheider,* Diskussionsbemerkung zu einem Vortrage von His. Berl. kl. Woch. **1908**. — [27] *Aschoff,* Lehrbuch der pathol. Anatomie. — [28] *Ord* and *Greenfield,* Verh. des int. Kongr. in London **1881**, II. — [29] l. c. [20]. — [30] *Artur P. Luff,* Die Gicht. Deutsch von Wichmann. Berlin **1900**. — [31] *F. Levison,* Die Harnsäurediathese. Hirschwald, Berlin **1893**. — [32] *Litten,* Über einen Fall von primärer Nierengicht mit schwerer Amyloiddegeneration. F. d. Med. **1904**, XXII, Nr. 9. — [33] *Lecorché,* Traité théorique et pratique de la Goutte. Paris **1884**. — [34] *Guyot,* Orchite goutteuse alternant avec des manifestations articul. Gaz. des hôp. **1885**, S. 36. — [35] *Tower,* Gichtische Deposita im Hoden. J. of cut. and gen.-urin. dis. Dez. **1894**, ref. in Wr. kl. Rundschau **1895**, S. 95. — [36] l. c. [10]. — [37] *Magnus-Levy,* Über Gicht. Zt. f. kl. Med. **1898**, XXXVI. — [38] *Guyot,* L'arthritis, maladie constitutionelle. Paris **1890**. — [39] *Magitot,* zit. nach *Lecorché,* Traité théor. et prat. de la Goutte. Paris **1884**. — [40] *Musgrave,* De arthritide symptomatica. London **1703**. — [31] *Rendu,* Article „Goutte" in Dict. encyclopédique des sc. médicales par Déchambre. 4. Aufl. **1884**, X. — [42] *N. Gueneau* de *Mussy,* l'Union méd. **1856**, Nr. 18. — [43] *Deglos,* La goutte des glandes salivaires. Presse méd. **1912**, S. 125. — [44] *Falkenstein,* Über Gicht und ihre Behandlung. Berl. kl. Woch. **1904**, Nr. 3. — [45] *Frerichs,* zit. nach *Duckworth,* l. c. — [46] *W. Stokes,* Krankheiten des Herzens. Deutsch von Lindwurm. Würzburg **1855**, S. 427. — [47] *J. Orth,* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin **1889**, II (zit. nach *Ebstein*). — [48] *Paget,* On gouty and some other forms of phlebitis. St. Barth. Hosp. Rep. **1886**, II, S. 83. — [49] *Tuckwell,* St. Barth. Hosp. Rep. **1874**, X, S. 24. — [50] *Trousseau,* Med. Kl. Deutsch v. P. Niemeyer. Würzburg **1868**, III, S. 264. — [51] *Bouchard,* Leçons sur les maladies par ralentissement de la nutrition. 3. Aufl. Paris **1890**. — [52] *Ebstein,* Über die Beziehungen zwischen Pneumonie und Gicht. M. med. Woch. **1907**, S. 1675. — [53] *Cullen,* Anfangsgründe der Arzneiwissenschaft. Aus dem Englischen. Leipzig **1778**. — [54] *Craves,* Clinic. lectures. trad. fr. de Jaccoud **1871**, I, S. 612. — [55] *Albers,* Die marasmische Knochengicht. D. Kl. **1850**, S. 289. — [56] *Norman Moore,* Path. Society of London. 6. Dec. **1881**. — [57] *Ollivier,* Contrib. à l'étude de la goutte spinale. Arch. de phys. **1878**, S. 415. — [58] *Schröder von der Kolk,* Canstatts Jahresber. **1854**, II, S. 46. — [59] *Charcot* u. *Cornil,* Soc. biol. **1854**, S. 141. — [60] *Möbius,* Die Migräne. Nothnagels Handbuch. Wien **1894**, XII, S. 2. — [61] *Haig,* Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten. Berlin **1910**. Deutsch von Bircher-Benner. — [62] *Grube,* Über gichtische Affektionen des Herzens und über gichtische peripherische Neuritis. D. Med. Zt. Berlin **1899**, XX, S. 658. — [63] *Berthier,* De la folie goutteuse. Ann. méd. 5. Aufl. Paris **1869**, I, S. 389. — [63a] *Goldscheider,* Über atypische Gicht und ihre Behandlung. Zt. f. diät.-phys. Th. **1912**, XVI. — [64] *A. v. Leber,* Beiträge zur Ätiologie innerer Augenentzündungen. XII. Vers. d. Ophth. Ges. zu Heidelberg **1879**, S. 133. — [65] *Hutchinson,* On the relation of certain diseases of the eye to gout. Br. med. j. **1884**, II, S. 995. — [66] *Bramson,* Arthritische Erkrankung der Gelenkknorpel. Zt. f. rat. Med. **1845**, III, S. 175. — [67] *Cornil* et *Ranvier,* Manuel d'histologique pathologique. 2. Aufl. Paris **1881** bis **1884**, I, S. 476; II, S. 603. — [68] *Rindfleisch,* Über Bildung und Rückbildung gichtischer Tophi. Virchows A. **1903**, CLXXI, S. 361. — [69] *Krause,* Zur Kenntnis der Uratablagerungen im Gewebe. Zt. f. kl. Med. **1903**, L, S. 136. — [70] *Riehl,* Über die Anatomie der Gichtknoten. Leipz. med. Ges. 9. Febr. **1897**, Schmidts Jahrb. **1897**, CCLIII, S. 271; cf. hierzu auch [71] *Fritz Rosenbach,* Zur pathologischen Anatomie der Gicht. Virchows A. **1905**. CLXXIX, S. 359. — [72] *Tennant,* Des nodosités des goutteuses, Journal de physique; Analyse des travaux sur les sciences naturelles pendant les années **1795**, **1796**, **1797**, S. 120. — [73] *Wollaston,* On gouty and urinary concretions. Philosoph. Transactions **1797**, S. 11. — [74] s. b. *Ebstein,* l. c. S. 49. — [75] *Wilh. Ebstein* u. *Charles Sprague,* Beiträge zur Analyse

gichtischer Tophi. Virchows A. **1891**, CXXV, S. 337. — [76] Literatur über die Harnsäure bis 1899 s. b. *E. Schreiber,* Über die Harnsäure unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Enke, Stuttgart **1899**; s. auch [77] *E. Fischer,* Zur Geschichte der Harnsäure. Ber. d. Chem. Ges. 32. Jahrg., H. 4, S. 435; die neuere Literatur bis 1910 bei [78] *Brugsch* u. *Schittenhelm,* l. c. [7]. — [79] *L. Lilienfeld,* Zur Chemie der Leukocyten. Zt. f. phys. Chem. **1894**, XVIII, S. 473. — [80] s. Literatur der Arbeiten von *Levenne* u. s. Mitarbeiter bei *Brugsch* u. *Schittenhelm,* l. c. [7]. — [81] *Burian* u. *Schur,* Pflügers A. LXXX, LXXXVII, XCIV. — [82] *Sivèn,* A. sk. f. Phys. **1900**, XI. — [83] *Theodor Brugsch* u. *Alfred Schittenhelm,* Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. III. Mitteilung. Der endogene und exogene Harnsäure und Purinbasenwert bei der chronischen Gicht. Zt. f. exp. Path. **1907**, IV, S. 480. — [84] *Frank* u. *Przedborski,* Untersuchungen über die Harnsäurebildung. A. f. exp. Path. LXVIII, S. 349. — [85] *Frank* u. *Schittenhelm,* Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Menschen. Zt. f. phys. Chem. **1909**, LXIII, S. 269. — [86] *G. Ewald,* Über intravenöse Verabreichung von Nucleinsäure und ihren Abbauprodukten beim Hund. Zt. f. exp. Path. **1913**, XII. — [87] *Th. Brugsch,* Probleme des Nucleinstoffwechsels. Med. Kl. **1913**, Nr. 1. — [88] *Brugsch* u. *Schittenhelm,* Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. I. Mitt. D. Harnsäuregehalt d. Blutes b. purinfreier Kost. Zt. f. exp. Path. IV. — [89] *Bruno Bloch,* Die Herkunft der Harnsäure im Blute bei der Gicht. Zt. f. phys. Chem. LI, S. 6. — [90] *Baß* u. *Wiechowski,* Wr. med. Woch. **1912**, Nr. 47. — [91] *Julius Schneller,* Zur Methodik der Harnsäurebestimmung im Urin und Blut. Zt. f. exp. Path. 8. Jan. **1913**, XII, H. 2. — [92] *A. Kowarsky,* Eine Methode zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung von Harnsäure in relativ kleinen Blutmengen (10 cm^3). D. med. Woch. **1911**, Nr. 24. — [93] *Fritz Gudzent* u. *Edgar Apolant,* Eine einfache Methode zum Nachweis von Harnsäure im Blut und anderen kolloiden Flüssigkeiten. D. med. Woch. **1912**, Nr. 13. — [94] *F. Gudzent,* Physik.-chemisches Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze im Blute. Zt. f. phys. Chem. LXIII, H. 6. — [95] ferner ebenda LX, ferner [96] zusammenfassend: Chemie der Harnsäure und ihrer Salze u. ihre Beziehung z. Phys. u. Path. Zbl. f. Stoffw. **1910**, V, S. 289. — [95] *H. Bechhold* u. *J. Ziegler,* Vorstudien über Gicht. Biochem. Zt. **1909**, XX, S. 189. — [96] *Gudzent,* Kritische Bemerkungen zu vorstehender Arbeit. Biochem. Zt. **1909**, XXIII, H. 3 u. 4, S. 275. — [97] *Schade,* Zt. f. phys. Chem. **1913**, LXXXIII, H. 5. — [98] *Levison,* l. c. [31]. — [99] *Luff,* l. c. [30]. — [100] *Theodor Brugsch,* Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. VIII. Mitteilung. Die Harnsäure im Blute bei der Gicht, ihre Bindungsweise. — Gicht und Leukämie. — Die Absorption der Harnsäure durch den Knorpel und ihre Verhinderung. Zt. f. exp. Path. **1909**, VI. — [101] *Almagia,* Hofmeisters Beiträge. VII. — [102] *Brugsch* u *Citron,* Zt. f. exp. Path. V. — [103] *Brugsch,* Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. VIII. Mitteilung. Ibidem. **1909**, VI. — [104] *Magnus-Levy,* Über Gicht. Zt. f. kl. Med. **1899**, XXXVI. — [105] *His,* A. f. kl. Med. **1900**, LXV. — [106] *Brugsch,* Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zt. f. exp. Path. **1905**, I. — [107] *Hans Vogt,* Ein Stoffwechselversuch bei akuter Gicht. A. f. kl. Med. **1891**, LXXI, S. 21. — [108] *Kaufmann* u. *Mohr,* Beiträge zur Allantoinkörperfrage und zur Pathologie der Gicht. T. 3. A. f. kl. Med. LXXIV. — [109] Emil *Pfeiffer,* Natur und Behandlung der Gicht. 2. Ref. Verhandlungen des 8. Kongr. f. inn. Med. **1889**. — [110] *J. J. van Loghem,* Versuche zur Frage der Gicht. Zbl. f. Stoffw. **1907**, N. F. 2. Jahrg., S. 244. — [111] *Silbergleit,* Über den Einfluß der Salzsäure auf experimentell erzeugte Harnsäuredepots. Th. d. G. Sept. **1906**. — [112] *Max Freudweiler,* Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Gichtknoten. A. f. kl. Med. **1898**, LXIII, S. 266. — [113] *Freudweiler,* Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten. A. f. kl. Med. **1901**, LXVIII, S. 155. — [114] *W. His* d. J., Weitere Mitteilungen über die Gicht. Vortrag, gehalten auf der 69. Vers. D. Naturf. u. Ärzte in Braunschweig. Wr. kl. Woch. **1897**, X, Nr. 40, S. 893. — [115] *W. His* d. J., Das Verhalten der Harnsäure im tierischen Organismus. Verh. d. 17. Kongr. f. inn. Med. **1899**, S. 315. — [116] *W. His* d. J., Nachtrag zu der Arbeit von Freudweiler: Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Gichtknoten. A. f. kl. Med. **1899**, LXV, S. 618. — [117] *W. His* d. J., Schicksale und Wirkungen des sauren harnsauren Natrons in Bauch- und

Gelenkhöhle des Kaninchens. A. f. kl. Med. **1900**, LXVII, S. 81. — [118] *Brugsch* u. *Schittenhelm,* Gicht, Nierengicht und Uratsteindiathese. Zbl. f. Stoffw. **1906**. — [119] *Magnus-Levy,* Virchows A. **1898**, CLII, S. 107. — [120] *Brugsch,* Zt. f. exp. Path. **1909**, VI. — [121] *Glückmann,* Leukämie und Gicht. Diss. Berlin **1909**. — [122] *Minkowski,* zit. nach *E. Frank,* Die neueren Wendungen in der Pathologie und Therapie der Gicht. Beiheft 10 zur Med. Kl. Urban & Schwarzenberg **1912**. — [123] *Lichtwitz,* Kongr. f. inn. Med. **1911**. — [124] *His,* Diathesen in der inneren Medizin. Referat auf dem deutschen Kongreß für innere Medizin. **1911**. — [125] *Fritz Munk,* Mündliche Mitteilung. — [126] *Friedrich Müller,* D. med. Woch. **1904**, Nr. 1, S. 46. — [127] *Lütje,* Über Bleigicht und den Einfluß der Bleiintoxikation auf die Harnsäureausscheidung. Diss. Berlin **1895**. — [128] *Magnus-Levy,* Zt. f. kl. Med. **1898**, XXXVI, S. 353. — [129] *Stierling,* Diss. Leipzig **1896**. — [130] *Lecorché,* Traité théorique et pratique de la goutte. Paris **1884**. — [131] *Magnus-Levy,* cf. [128]. — [132] *Krüger, Harald,* Über die polyarticuläre Form der Gicht. Diss. Berlin **1913**. — [133] *J. Schmidt* u. *G. Bessau,* Th. Mon. **1911**, S. 116. — [134] *v. Noorden,* Samml. klin. Abhandlungen über Path. u. Therapie der Stoffwechselkrankh. **1909**, H. 7 u. 8; Gicht, in v. Noordens Handbuch. **1908**, II; ferner [134a] *v. Noorden* u. *Schliep,* Über individualisierende diätetische Behandlung der Gicht. Berl. kl. Woch. **1904**, Nr. 41. — [135] *Umber,* Lehrbuch der Ernährung und des Stoffwechsels. Urban & Schwarzenberg **1908**. — [136] *Brugsch* u. *Schittenhelm,* Wesen und Behandlung der Gicht. Th. d. G. — [137] *A. Schittenhelm* u. *J. Schmid,* Diät. Therapie der Gicht. Sammlung zwangl. Abhandlungen aus dem Gebiete der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Herausgegeben v. Albu. Halle a. S. **1910**. — [138] *S. Cohn,* Die Bedeutung des Kaliums und Natriums für die Entstehung und Behandlung der Gicht. Berl. kl. Woch. Nr. 12. — [139] *Bechhold* u. Ziegler, l. c. [95]. — [140] *Nicolaier* u. *Dohrn,* Über die Wirkung der Chinolincarbonsäure u. s. w. auf die Ausscheidung der Harnsäure. A. f. kl. Med. **1908**, XCIII. — [141] *Weintraud,* Die Behandlung der Gicht mit Phenylchinolincarbonsäure. Th. d. G. **1911**; [141a] idem, Th. Mon. **1912**, H. 1. — [142] *Tschernikow* u. *Magat,* Zur Frage des Einflusses der Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) u. s. w. Charkowski medizinski j. April **1910**. — [143] *Frank* u. *Bauch,* Über den Angriffspunkt des Atophans u. s. w. Berl. kl. Woch. **1911**, Nr. 32. — [144] *Bauch,* Über die Einwirkung der 2. Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) u. s. w. A. f. Verdkr. **1911**, XVII, Ergänzungsh. S. 186. — [145] *Starkenstein,* Über die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylchinolincarbonsäure (Atophan). A. f. exp. Path. u. Pharm. **1911**, LXV, S. 177. [146] *Deutsch,* Über die Wirkung des Atophans u. s. w. M. med. Woch. **1911**, L. — [147] *Dohrn,* Über die Wirkung des Atophans u. s. w. Zt. f. kl. Med. **1911**, LXXIV, S. 445. — [148] *Zülzer,* Über die Diagnose der Gicht durch Atophan. Berl. kl. Woch. **1911**, Nr. 47. — [149] *Karl Retzlaff,* Die Atophanwirkung beim Gesunden und beim Gichtiker. Zt. f. exp. Path. XII, H. 2. — [150] *Alfred Schittenhelm* u. *Robert Ullmann,* Über den Nucleinstoffwechsel unter dem Einfluß des Atophans. Zt. f. exp. Path. XII, H. 2. — [151] *E. Frank* u. *Przedborski,* Untersuchungen über die Harnsäurebildung aus Nucleinsäure und Hypoxanthin unter dem Einflusse des Atophans. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1912**, LXVIII. — [152] *Witold Skorczewski,* Warum vergrößert Atophan die Ausscheidung der Harnsäure? Zt. f. exp. Path. XI, H. 3. — [153] *Th. Brugsch,* Probleme des Nucleinstoffwechsels. Med. Kl. **1913**, H. 1. — [154] *Falkenstein,* l. c. — [155] *Brugsch* u. *Schittenhelm,* Wesen und Behandlung der Gicht. Th. d. G. **1907**. — [156] *van Loghem,* l. c. [110]. — [157] *Silbergleit,* l. c. [111]. — [158] *Brugsch,* Formaldehydtherapie der Gicht. Th. d. G. **1905**, Nr. 12. — [159] *Paul Lazarus,* Therapeutische Methodik der Radiumemanation. D. med. Woch. **1912**, Nr. 8. — [160] *Paul Lazarus,* Radiumemanation und Brunnengeist. Med. Kl. **1912**, Nr. 28. — [161] *Gudzent,* Med. Kl. **1910**, XLII. — [162] *His,* Med. Kl. **1910**, XVI. — [163] *Löwenthal* u. *Gudzent,* Zt. f. kl. Med. **1910**. — [164] *Gudzent,* Berl. kl. Woch. **1911**, Nr. 47. — [165] *Gudzent,* Th. d. G. **1910**. — [166] *Paul Lazarus,* Moderne Radiumtherapie. Berl. kl. Woch. **1912**, Nr. 14; cf. ferner die Diskussion in der Berl. kl. Woch. **1912**, Nr. 12.

Über die Bildung von Niederschlägen und Konkrementen im Harn und in den Harnwegen.

(Phosphaturie, Oxalurie, Uraturie, Cystinurie.)

Von Prof. Dr. **L. Lichtwitz,** Göttingen.

(Mit 8 schwarzen Tafeln.)

Einleitung.

Die klinische Wichtigkeit der sog. Harndiathesen (Phosphaturie, Oxalurie, Uraturie) ist sicherlich in einseitiger Weise überschätzt worden. Wenn auch jetzt fast einstimmig diesen Erscheinungen die Bedeutung selbständiger Krankheitsbilder nicht mehr zugesprochen wird, so bleibt doch genug an klinischem und diagnostischem Wert übrig.

Schon von altersher pflegen Arzt und Patient den Urin anzusehen. Seine Trübungen sind für viele Kranke eine Quelle der Beunruhigung. Die Laien pflegen den dicken weißen Bodensatz, der bei der Phosphaturie entsteht, mit Eiter zu verwechseln, zumal wenn bei gleichzeitiger Gonorrhöe die Möglichkeit einer Infektion der Blase naheliegt. Das rote Sediment, das sich durch das Ausfallen des sauren harnsauren Natriums und Mitreißen von Harnfarbstoffen bildet, wird von dem Unerfahrenen leicht für eine Beimengung von Blut gehalten. Diese irrigen Auffassungen werden dadurch befestigt, daß die Entleerung eines Harns mit Sedimenten Beschwerden, Brennen in der Harnröhre, häufigen Harndrang, schmerzhaftes Zusammenziehen in der Blasengegend und in den Rücken ausstrahlende Schmerzen verursachen kann. Bei dem großen Einfluß, den die Psyche auf die Reizschwelle von Empfindungen, besonders in der Urogenitalsphäre, ausübt, tritt oft bei Wahrnehmung der Harnveränderung eine Zunahme der Beschwerden ein, die leicht zu einer hypochondrischen Verstimmtheit führen.

Der Arzt muß diese Erscheinungen kennen, um den Befürchtungen des Patienten mit Sicherheit und, wenn nötig, mit einer kleinen Demonstration zu begegnen. Die Auflösung des Sediments durch einige Tropfen Essig vor den Augen des Patienten ist oft von größerer therapeutischer Wirkung als Zureden, Beruhigen und Arzneien.

Neben dieser Korrektur irrtümlicher Auffassungen der Harnsedimente führt ihre wahre Kenntnis zu diagnostischen Folgerungen, die oft wichtig und immer interessant sind. Wenn die mit Phosphaturie enhergehende

alkalische Harnreaktion nicht die Folge einer vegetarischen Diät oder der Zuführung von Alkalien ist, so wird ihr Auftreten einen Hinweis auf die Beschaffenheit des Nervensystems und des Magens geben. Hyperchlorhydrie und Phosphaturie stehen in einem gegenseitigen kausalen Verhältnis zueinander, von dem später die Rede sein wird. Wenn man unter ungünstigen äußeren Bedingungen oder durch die Weigerung des Patienten oder durch die Furcht vor Blutungen zu einer Sondenuntersuchung des Magens nicht kommen kann, so ist es bisweilen möglich, aus der Besichtigung des Harns oder aus der Prüfung seiner Reaktion zu einer Entscheidung zu kommen, ob Salzsäure in den Magen abgesondert wird. Wenn man zum Zwecke einer solchen Untersuchung den Patienten anweist, vor jeder Mahlzeit den Harn zu entleeren und die Harnportionen gesondert aufzuheben, so wird aus einer Phosphaturie oder aus einer alkalischen Harnreaktion nach der Hauptmahlzeit mit Sicherheit der Schluß auf eine stattgefundene Salzsäurereaktion zu ziehen sein. Tritt die Erscheinung auch bei leerem Magen oder konstant auf, so werden wir den Grund gleichzeitiger Magenbeschwerden wahrscheinlich in einer Hyperchlorhydrie finden. Aber auch ohne Magensymptome findet sich konstante Phosphaturie, meistenteils verbunden mit Neurasthenie, einhergehend mit Müdigkeit, Rückenschmerzen und dem Gefühl des eingenommenen Kopfes. Derartige Klagen der Patienten werden durch eine gleichzeitige Phosphaturie scharf beleuchtet. Wenn andere Ursachen fehlen, hat die Phosphaturie für solche Zustände den Wert eines objektiven Befundes. Von großer Wichtigkeit ist das Auftreten einer Phosphaturie bei katarrhalischen Erscheinungen im Bereich der unteren Harnwege. Die Annahme, daß die Beimischung alkalisch reagierenden Prostatasekretes zum Harn die Phosphaturie bedingt, ist höchstens für einen Teil der Fälle zutreffend, da der Urin, wie durch Uretherenkatheterisierung festgestellt ist, bereits alkalisch in die Blase gelangt. Von großer praktischer Bedeutung ist, daß die Heilung katarrhalischer Prozesse durch einen alkalischen, von Erdphosphaten getrübten Harn sehr erschwert wird.

Die Oxalurie, die gewöhnlich nur durch mikroskopische Untersuchung des Harnsediments festgestellt wird, kann die Diagnose der Neurasthenie objektiv bekräftigen und eine Erklärung für Harnbeschwerden, ja sogar für eine Anurie geben.

Die Uraturie hat eine geringere diagnostische Bedeutung. Ihr Auftreten ist abhängig von der Größe des Abbaues der Nucleoproteide exogener und endogener Herkunft, von der Menge des aufgenommenen Wassers und von den Wasserverlusten, die nicht durch die Nieren (also durch den Darm oder durch die Haut) erfolgen. Wird bei heftigem Erbrechen oder bei gestörter Magenmotilität ein saurer Harn mit Sedimenten von Harnsäure oder ihrem Natriumsalz entleert, so wird man auf ein Fehlen oder Darniederliegen der Salzsäuresekretion schließen dürfen.

Gemeinsam ist diesen Harnveränderungen und der Cystinurie die Beziehung zu der Bildung der Harnkonkremente, die seit den ältesten Zeiten das Interesse der Ärzte erregt haben. Wenn man zu einem Verständnis der

Entstehung der Sedimente und Konkremente gelangen will, so ist es unbedingt nötig, den Weg über einige — glücklicherweise ziemlich ebene — Gebiete der Chemie und physikalischen Chemie zu nehmen. Es ist aber, wie ich glaube, für die ärztliche Ausbildung unserer Zeit kein günstiges Zeichen, daß alle Beteiligten diesen Weg nicht ohne Beklemmungen betreten.

Unmittelbar nach seiner Entleerung ist der normale Harn des Menschen eine klare Flüssigkeit, in der eine große Menge Stoffe enthalten sind. Der Harn ist also eine Lösung. Wenn man die Bedingungen kennen lernen will, die in einer Lösung zum Auftreten eines Niederschlages führen, ist es vor allem nötig zu wissen, was eine Lösung ist und von welchen Umständen die Löslichkeit fester Körper abhängt.

A. Allgemeine Bedingungen der Niederschlagsbildung.

I. Physikalisch-chemische Vorbemerkungen.

Wird ein fester Stoff (Zucker) in einer Flüssigkeit (Wasser) gelöst, so bildet sich am Boden eine konzentrierte Schicht, von der aus sich allmählich der gelöste Körper in sichtbaren Schlieren durch die ganze Flüssigkeit verteilt, bis alle ihre Teile den gelösten Stoff in der gleichen Konzentration enthalten. Diese Diffusion des Zuckers zeigt, daß seine einzelnen Teilchen in Bewegung sind und sich voneinander entfernen. Die früher vielfach ausgesprochene Ansicht, daß eine solche Lösung Ähnlichkeit mit dem gasförmigen Zustand habe, ist von *van t' Hoff* in bahnbrechenden Untersuchungen zu einem Gesetz erhoben worden, an dessen Begründung die biologische Wissenschaft (*Pfeffer*) einen wichtigen Anteil und von dem aus sie eine neue glänzende Entwicklung nahm.

Wie in einem Gasraum die Summe der Stöße, die von den in lebhafter Bewegung begriffenen Gasmolekülen auf die umschließenden Wände ausgeübt werden, den Gasdruck bedingen, so bewirkt auch die durch die Diffusion kenntliche Bewegung der gelösten Teilchen einen Druck auf die Wandungen, den osmotischen Druck. „Der osmotische Druck einer Lösung entspricht dem Druck, welchen die gelöste Substanz bei gleicher Molekularbeschaffenheit als Gas oder Dampf im gleichen Volumen und bei derselben Temperatur ausüben würde.“ (*van t' Hoff.*)

Da nach der Regel von *Avogadro* in gleichen Volumina der Gase bei gleichem Druck und gleicher Temperatur die gleiche Anzahl von Molekülen enthalten ist, so müssen auch Lösungen mit gleichem osmotischen Druck bei derselben Temperatur dieselbe Anzahl von Molekülen enthalten. Das heißt, in Lösungen mit gleichem osmotischen Druck (isotonischen Lösungen) verhalten sich die Mengen der gelösten Stoffe wie ihre Molekulargewichte.

Die Messung des osmotischen Druckes zeigte bald, daß eine Reihe von Körpern diesem Gesetze scheinbar nicht folgt, wie man auch schon vorher Gase kennen gelernt hatte, deren abnorme Dampfdichte der Regel von *Avogadro* nicht entsprach. Bei den Gasen wie bei den Lösungen war die Deutung dieser Abweichung die gleiche. Für die Lösung erkannte *Arrhenius*, daß alle die Stoffe sich abnorm verhielten, die im stande sind, den elektrischen Strom zu leiten. Mit der Annahme, daß diese Stoffe (die Salze, Säuren und Basen) in der wässerigen Lösung nicht unverändert beständen, sondern je nach ihrer Konzentration mehr oder weniger in ihre Bestandteile gespalten seien, ließ sich die Abweichung vom osmotischen Druck so erklären, daß durch diese Spaltung (Dissoziation) die Zahl der Teilchen, von der der Druck abhängt, größer wird. Die Teilchen selbst haben eine elektrische Ladung, wandern mit dieser zu einem Pol und bedingen so die elektrische Leitfähigkeit. Von dieser Eigenschaft hat die ganze Gruppe der Körper den Namen „Elektrolyte"; von der Eigenschaft des Wanderns mit der elektrischen Ladung haben die Spaltstücke den Namen „Ionen" erhalten. Durch eine Reihe wissenschaftlicher Taten, die bis auf die Namen *Faraday*, *Hittorf* zurückgehen, ist die Annahme der elektrolytischen Dissoziation zu einer gültigen Theorie geworden.

Wird ein Elektrolyt in Wasser gelöst, so bleibt die Lösung selbst elektrisch neutral, weil von den entstehenden Ionen gleiche Mengen positiver und negativer Elektrizität aufgenommen werden. Die Träger der positiven Elektrizität heißen Kationen (die Basen der früheren Nomenklatur); die Träger der negativen Elektrizität Anionen (früher Säurereste) Wenn auch die Menge der positiven und negativen Elektrizität gleich ist, braucht die Zahl der entgegengesetzt geladenen Ionen nicht gleich zu sein, weil ein Ion eine doppelte und mehrfache Ladung haben kann.

Einen Vorgang der elektrolytischen Dissoziation bezeichnen wir in folgender Weise:

$$NaCl = Na^{+} + Cl'.$$
$$CaCl_2 = Ca^{++} + Cl' + Cl'.$$

Dieses Verhalten im gelösten Zustande bedingt eine Einteilung der löslichen Körper in Anelektrolyte (Harnstoff, Zucker) und Elektrolyte.

Aber auch die Elektrolyte verhalten sich in gelöstem Zustande nicht alle gleich. Für den Grad der Dissoziation ist maßgebend Temperatur und Konzentration. Nur in starker Verdünnung ist die Spaltung eine vollständige; in bezug auf den Dissoziationsgrad besteht aber ein Unterschied zwischen den Salzen im allgemeinen und der Gruppe der Säuren und Laugen. Die Alkali- und Erdalkalisalze aller Säuren sind stark dissoziiert; bei den Säuren und Laugen ist aber der Dissoziationsgrad ein sehr verschiedener. Der Unterschied zwischen starken und schwachen Säuren ist seit langer Zeit bekannt. *W. Ostwald* hat gelehrt, daß die elektrolytische Spaltung als Maß für die Stärke einer Säure angesehen werden kann. Alle Säuren spalten als Kationen Wasserstoffion (H^{+}) ab, durch dessen Konzentration die Stärke der sauren Reaktion und der Wirkung der Säure bedingt ist. In analoger Weise wird bei den Laugen

die alkalische Reaktion und die Stärke der Lauge verursacht durch den Grad der Dissoziation, bei der das Hydroxylion (OH^1) als Anion entsteht.

In der Lösung einer schwachen Säure besteht nur bei unendlicher Verdünnung eine völlige Spaltung. In allen anderen Konzentrationen befindet sich in der Lösung neben den Ionen ungespaltene Säure, die als solche auf die Reaktion keinen Einfluß ausübt. Die Menge der ungespaltenen Säure steht zu der Menge der gespaltenen in einem Gleichgewicht, das durch folgendes Symbol ausgedrückt wird:

$$\underset{\text{Essigsäure}}{CH_3COOH} \rightleftarrows \underset{\text{Acetation}}{CH_3COO'} + \underset{\text{Wasserstoffion.}}{H^+}$$

Das Wassenwirkungsgesetz lehrt, daß das Produkt der Konzentrationen der beiden Spaltstücke, dividiert durch die Konzentration der undissoziierten Säure, einen konstanten Wert hat. Bezeichnet man, wie üblich, die Konzentrationen durch Klammern, so läßt sich der Zustand durch folgende Gleichung wiedergeben:

$$\frac{[CH_3COO'] \times H^+]}{[CH_3COOH]} = \text{Konst.}$$

Nimmt man, wie es bei der Titration mit einer Lauge geschieht, die Wasserstoffionen aus der Lösung dadurch heraus, daß sie sich mit dem Hydroxylion der Lauge zu Wasser vereinigen, so wird das Gleichgewicht gestört. Das Produkt im Zähler wird kleiner und eine weitere Spaltung der undissoziierten Säure ist die Folge. Erst wenn keine ungespaltene Säure mehr da ist, die Quelle der Wasserstoffionen versiegt ist, wird der Neutralitätspunkt erreicht. Diese Titrationsacidität ist also unabhängig von der Konzentration der in der Lösung vorhandenen freien Wasserstoffionen, die die sog. wahre oder Ionenacidität bedingt. Diese wahre Acidität, auf deren Messung hier nicht eingegangen werden kann, ist für viele biologische Vorgänge und auch für solche, die hier in Frage kommen, von großer Bedeutung. Es ist bekannt, daß es Säuren mehrfacher Basizität gibt, d. h. Säuren, die zwei oder drei Wasserstoffatome besitzen, durch deren völlige oder teilweise Vertretung durch Metalle (Basen, Kationen) verschiedene Salze entstehen. Da die bei der Niederschlags- und Konkrementbildung vor allem beteiligten Säuren (Harnsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure) mehrbasische Säuren sind, so ist es notwendig, die Dissoziationsverhältnisse dieser Körper kennen zu lernen.

Die Orthophosphorsäure diene als Beispiel. Sie hat drei Wasserstoffatome, deren Dissoziation mit der gleichen Energie erfolgen könnte. Dann würde sich der Vorgang durch die Gleichung

$$H_3PO_4 \rightleftarrows PO_4''' + H^+ + H^+ + H^+$$

darstellen lassen. Die Erfahrung zeigt, daß das nicht der Fall ist, sondern daß jedem Wasserstoffion eine andere Dissoziationsfähigkeit zukommt, so daß die Abspaltung des ersten leicht, des zweiten schon weniger und die des dritten mit ganz geringer Avidität vor sich geht. Die Dissoziation erfolgt also stufenweise nach folgenden Gleichungen:

1. $$H_3PO_4 \rightleftarrows H_2PO_4' + H^+.$$

Der Grad dieser Dissoziation entspricht dem einer mittelstarken Säure.

2. $$H_2PO_4' \rightleftarrows HPO_4'' + H^+$$

entsprechend einer schwachen Säure. Wenn die auf der linken Seite der Gleichung offene Valenz durch ein Kation (Base), etwa Natrium, ersetzt ist, so geht die Dissoziation in der gleichen Weise vor sich.

$$NaH_2PO_4 \leftrightarrows HPO_4'' + Na^+ + H^+,$$

d. h. dieses Salz, das Mononatriumphosphat, ist eine schwache Säure; es kann Wasserstoffion abspalten.

Das übrig bleibende zweiwertige Anion HPO_4'', bzw. das nach Besetzung der freien Valenzen durch 2Na entstehende Dinatriumphosphat Na_4HPO_2 ist einer weiteren Dissoziation von H^+-Ion kaum fähig.

3. $$Na_2HPO_4 \rightleftarrows HPO_4'' + Na^+ + Na^+$$

Die Dissoziation von HPO_4'' ist, wenn sie überhaupt eintritt, so gering, daß eine saure Reaktion nicht mehr nachweisbar ist. Ganz im Gegenteil finden wir sogar beim Lösen von Dinatriumphosphat eine ausgesprochene alkalische Reaktion.

Da jede alkalische Reaktion durch Hydroxylionen (OH) bedingt ist, so entsteht die Frage, wo diese Hydroxylionen herkommen. Untersuchungen des Wassers und auch reinsten Wassers haben ergeben, daß es in geringem Grade elektrolytisch gespalten ist.

$$H_2O \rightleftarrows H^+ + OH'$$

In etwa 12 Millionen *l* ist 1 *g* Wasserstoffionen enthalten. Diese geringe Konzentration ist von Einfluß, wenn das Salz einer schwachen Säure in der Lösung ist. Während die Dissoziation von H^+ in Gleichung 2 entsprechend dem schwachsauren Charakter des Mononatriumphosphats eine geringe ist, ist die Dissoziation seines Salzes (Gleichung 3) eine weitgehende, da, wie oben bemerkt, die Salze aller Säuren, der schwachen und der starken, kräftig dissoziieren. Es bilden sich also bei Gleichung 3 weit mehr HPO''-Ionen, deren weitere Dissoziierung ohne jede Bedeutung ist. Bringt man nun in das System

$$Na_2HPO_4 \rightleftarrows HPO_4'' + Na^+ + Na^+$$

Wasserstoffionen hinein, so bilden diese mit dem HPO_4'' das einwertige Anion H_2PO_4', d. h. die Reaktion der Gleichung 2 geht in der Richtung von rechts nach links vor sich und die Lösung verarmt an Wasserstoffionen. Die Konzentration von H^+ im Wasser ist zu dieser Wirkung ausreichend. Da das Produkt von Wasserstoff- und Hydroxylionen im Wasser konstant ist, so muß, wenn bei Anwesenheit des Anions einer schwachen Säure H^+ gebunden wird, die Menge des OH'' entsprechend der Gleichung des Massenwirkungsgesetzes zunehmen. Das Hydroxylin bleibt frei, da die Anwesenheit von Na^+, einer starken Base, eine starke Dissoziation bedingt. Die Lösung ist dadurch reich an OH'' und reagiert alkalisch. Dieser Prozeß der hydrolytischen Spaltung wird durch folgende Gleichung wiedergegeben:

$$Na_2HPO_4 + aqua \rightleftarrows HPO_4'' + Na^+ + Na^+ + OH' \rightleftarrows$$
$$\rightleftarrows H_2PO_4' + Na^+ + Na^+ + OH'.$$

Der Vorgang zeigt, daß die Dissoziation eines Stoffes zurückgedrängt werden kann durch die Anwesenheit eines zweiten, stärker dissoziierten Stoffes mit einem gleichen Ion.

Die Dissoziation der Essigsäure führt — wie wir sahen — zu einem Gleichgewichtszustand. Setzt man der Lösung von Essigsäure ein essigsaures Salz zu, so überschreitet die Konzentration an Acetation die Dissoziationskonstante. Da das Produkt von Acetation und H^+ ein konstantes ist, so muß die Konzentration an H^+ abnehmen, d. h. es muß H^+ mit Acetation zu undissoziierter Essigsäure zusammentreten.

Dieser Vorgang wird für unsere Betrachtungen dann von besonderer Bedeutung, wenn es sich um die Lösung eines festen Körpers in der Nähe des Sättigungspunktes handelt. Stellt man sich durch langdauerndes Schütteln von Harnsäure in Wasser eine konzentrierte Harnsäurelösung her, so wissen wir durch die Untersuchungen von *W. His* und *Paul*[1], daß die Harnsäure in der gesättigten wässerigen Lösung zu 9·5% dissoziiert ist, und daß sich an dieser Dissoziation von den Wasserstoffatomen der Harnsäure nur eines beteiligt. Der undissoziierte Anteil steht mit den Ionen im Gleichgewicht

$$C_5H_4N_4O_3 \rightleftarrows C_5H_4H_4O_3' + H^+.$$

Durch Hinzufügen einer stärkeren Säure wird die Dissoziation zurückgedrängt. Der Betrag an undissoziierter Harnsäure wächst über die Löslichkeit, und Harnsäure fällt als Niederschlag aus. Auch die Löslichkeit ist ein Gleichgewichtszustand, und zwar der „Wert der Konzentration, bei dem die Lösung mit einem Überschuß des festen Stoffes in einem Gleichgewicht steht[2]". Dieses Gleichgewicht ist für Elektrolyte dann erreicht, wenn das Produkt der Konzentrationen der Ionen, in die der feste Körper zerfällt, einen bestimmten Wert hat. Dieses Produkt heißt das Löslichkeitsprodukt (*W. Ostwald*). Niederschläge in Lösungen von Elektrolyten entstehen um so leichter, je kleiner das Löslichkeitsprodukt der Ionen ist, die zu dem festen Körper zusammentreten. Auf diesem Prinzip beruht ein großer Teil der chemisch-analytischen Methoden.

Aber seit mehr als hundert Jahren ist bekannt, daß Lösungen über die Konzentration ihres Sättigungspunktes und über ihr Löslichkeitsprodukt hinaus beständig sein können. Diese Lösungen nennt man übersättigte. Ihr Zustand kann nicht ein labiler genannt werden, da er gegenüber Temperaturveränderungen und Erschütterungen durchaus beständig ist. *W. Ostwald* hat ihn als metastabil bezeichnet. Er ist dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung bei Berührung mit der geringsten Menge (10^{-9}—10^{-10} *g*) des gelösten Körpers im festen Zustande auskrystallisiert. Man nennt diesen Prozeß eine Impfung. Er ist analog der Aufhebung der Unterkühlung des Wassers durch Berühren mit einem Eiskrystall, ein Vorgang, der aus dem Laboratorim (Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung) bekannt ist.

II. Der Harn als wässerige Lösung.

Der Harn ist eine Lösung von Anelektrolyten mit Elektrolyten. Die Elektrolyte sind wohl zum überwiegenden Teile dissoziiert. Da die Fällungsreaktionen, durch die wir die Elektrolyte erkennen, Ionenreaktionen sind, so soll die Aufzählung der hier in Betracht kommenden Elektrolyte nicht als Salze, sondern als Ionen erfolgen. Der Harn erhält an Kationen:

$$Na^+,\ K^+,\ NH_4^+,\ Ca^{++},\ Mg^{++},\ H^+,$$

an Anionen:

$$Cl',\ H_2PO_4',\ HPO_4'',\ SO_4'',\ C_2O_4'',\ C_5H_3N_4O_3',\ OH'.$$

Die Mengen, in denen sich die wichtigsten Ionen, berechnet nach den Durchschnittswerten in der Tagesmenge Harn (1500 *cm*³) befinden, sind folgende:

Kationen		Anionen	
Na^+	3·7—5·9 *g*	Cl'	6·2—9·2 *g*
K^+	2·4—3·3 „	H_2PO_4'	4·7 „
NH_4^+	0·70 „	SO_4''	2·45 „
Ca^{++}	0·22 „	C_2O_4''	0·02 „
Mg^{++}	0·3 „	$C_5H_3N_4O_3'$	0·7 „

Von den Kationen bilden die Alkalien mit den Anionen, mit Ausnahme des schwerer löslichen sauren Natriumurats, keine unlöslichen Salze; nur in einem Fall tritt das Ammonium in ein komplexes, wenig lösliches Salz (Ammoniummagnesiumphosphat) ein. Die Erdalkalien (Ca und Mg) bilden leicht lösliche Chloride; Magnesiumsulfat ist im Wasser gut löslich. Die Löslichkeit von Calciumsulfat ist geringer (0·202 *g* wasserfreies Salz in 100 *g* Wasser), aber immer noch groß genug, daß das Löslichkeitsprodukt von Ca^{++}- und SO_4''-Ionen im Harn nur selten überschritten ist. Die Beständigkeit dieser Lösungen ist unabhängig von der sauren oder alkalischen Reaktion, wie sie im Harn vorkommt.

Die Reaktion des Harns, d. h. sein Gehalt an H^+-, bzw. OH'-Ionen ist für die Vorgänge der Salzfällung von großer Bedeutung. Der Harn des Menschen reagiert unter normalen Verhältnissen der Ernährung und der Nierensekretion sauer, d. h. er enthält freie Wasserstoffionen, die im Stoffwechsel durch die Oxydation des Eiweißschwefels, die Abspaltung der Phosphorsäure aus den Nucleinsäuren, die Oxydation des Purins und durch die Bildung organischer Säuren entstehen. Die Menge dieser Wasserstoffionen schwankt nach *Höber*[3] im normalen Harn zwischen $1 . 10^{-7}$ und $100 . 10^{-7}$ *g*, d. h. 1 *g* Wasserstoffionen befinden sich in 10 Millionen bis 100.000 *l* Harn. Je höher die Konzentration von H^+ im Harn ist, umsomehr wird die Dissoziation der schwachen Säuren (Harnsäure) zurückgedrängt. Ist der Harn eine gesättigte Harnsäurelösung, so wird die Löslichkeit um den Wert der Dissoziationsverminderung überschritten und Harnsäure muß ausfallen. In analoger Weise ist für die Bildung der aus Erdalkalien, Phosphat und Carbonat bestehenden Niederschläge die neutrale oder alkalische Reaktion von Bedeutung. In den neutralen und alkalischen Harn gehen leicht Carbonate in wech-

selnden Mengen über In ihnen befindet sich die Phosphorsäure als Na_2HPO_4, das durch Hydrolyse der Lösung eine alkalische Reaktion erteilt. Calciumphosphat und Calciumcarbonat sind sehr unlösliche Verbindungen, und die Konzentration von Ca^{++} und $Na_2 PHO_4$ ist bereits im neutralen und sogar schon im schwachsauren Harn groß genug, um einen Niederschlag zu ergeben.

Ein außerordentlich geringes Löslichkeitsprodukt haben Ca-Ionen neben Oxalationen. Calciumoxalat ist in freier Salzsäure und Salpetersäure löslich. Ob die saure Reaktion des Harns ausreicht, die Fällung des oxalsauren Kalks zu verhindern, wie vielfach angenommen wird, ist zweifelhaft. Aber auch im neutralen Harn tritt diese Fällung nur selten ein. Nach den Untersuchungen von *Kohlrausch* ist bei 18° in 100 *g* Wasser 0·56 *mg* wasserfreies Calciumoxalat löslich. In der Tagesmenge Harn könnten also 8·4 *mg* gelöst bleiben. Die tägliche Oxalsäuremenge von 20 *mg* (*Fürbringer*) würde 32 *mg* oxalsauren Kalk ergeben, also fast das Vierfache des Wertes der gesättigten wässerigen Lösung. Diese Löslichkeitsüberschreitung kann noch um das Vielfache übertroffen werden. So berichtet *Umber*[4] über einen Fall von Oxalsäurevergiftung, der an einem Tage in 530 *cm*³ sauren Harns 126·1 *mg* Oxalsäure in gelöstem Zustande ausschied; erst nach einigem Stehen traten Oxalatkrystalle auf. Diese 126·1 *mg* Oxalsäure entsprechen 202 *mg* Calciumoxalat (wasserfrei). Der Harn enthielt also 38 *mg* oxalsauren Kalk bei 37° in 100 *cm*³ gelöst, d. i. 68mal so viel als in der gleichen Menge Wasser bei 18° löslich ist.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse für die Harnsäure. Nach den Untersuchungen von *His* und *Paul*[1] ist bei 18° 1 *g* Harnsäure löslich in 39·4 *l* Wasser, nach den Messungen von *Gudzent*[5] bei 37° in 25 *l*. Es würden also 0·7 *g* Harnsäure zur Lösung bei 18° 25·6 *l*, bei 37° 17·5 *l* Wasser brauchen. Im Harn aber finden wir auch bei saurer Reaktion noch größere Mengen im täglichen Harnquantum gelöst.

Diese Zahlen zeigen, daß es sich um eine normale wässerige Lösung im Harn nicht handeln kann. Es liegt eine übersättigte Lösung vor. Übersättigte Lösungen können den Sättigungspunkt um das 2—4fache übertreffen (z. B. Lösungen von Kaliumbichromat, Kaliumchlorat). Aber eine Überschreitung um das 68fache, wie beim Calciumoxalat, und um das 10—15—20fache, wie bei der Harnsäure, verlangt noch eine andere Deutung. Wenn eine übersättigte Lösung auskrystallisiert, so muß die verbleibende Lösung unter allen Umständen eine gesättigte sein. Anders verhält sich der Harn. Wenn Harnsäure ausfällt, kann noch eine übersättigte Lösung zurückbleiben, wie folgende Beobachtung lehrt.

Eine Patientin mit myeloischer Leukämie hatte in einem sehr stark sauren Harn stets ein reichliches Sediment von Harnsäure in Wetzsteinform. Es wurde, nachdem der Harn 24 Stunden und länger gestanden hatte, die Gesamtharnsäure und die Harnsäure des Filtrates (gelöste Harnsäure) bestimmt.

Tabelle 1.

Datum	Harnmenge	Gesamtharnsäure pro die in *g*	Gelöste Harnsäure in 100 *cm*³ in *mg*
13. Oktober 1909	1160	0·6354	14·5
14. Oktober 1909	1329	0·6279	22·4

Datum	Harnmenge	Gesamtharnsäure pro die in *g*	Gelöste Harnsäure in 100 *cm*³ in *mg*
15. Oktober 1909	1440	0·7357	28·3
16. Oktober 1909	1380	1·0201	19·0
17. Oktober 1909	1095	0·7917	22·2

In 100 cm^3 Wasser sind bei 18° 2·54 *mg* Harnsäure löslich. Bei der stark sauren Reaktion des Harnfiltrats würde der Sättigungspunkt, auf Wasser bezogen, noch unter diesem Werte liegen müssen. Es bleibt aber, wie die Analysen ergeben, trotz Anwesenheit sehr vieler Krystalle, viel mehr Harnsäure in Lösung, als der gesättigten wässerigen entspricht.

Ebenso verhält sich der Harn, in dem ein Sediment von saurem harnsauren Natrium ausgefallen ist.

	mg gelöstes saures Natriumurat in 100 *cm*³
17. November 1909	72·0
18. November 1909	71·5
19. November 1909	92·0
20. November 1909	36·4
21. November 1909	90·2
22. November 1909	101·9
23. November 1909	83·4

Der Kochsalzgehalt des Harns dieser Patientin lag bei konstanter Diät zwischen 0·885 und 1·695%. Er betrug im Durchschnitt 1·083%.

Bei 18° und einem Kochsalzgehalt von 0·814% beträgt nach *Gudzent* die Löslichkeit des sauren Natriumurats in 100 cm^3 Wasser 18·4 *mg* (Lactamform), bzw. 8·3 *mg* (Lactimform).

Also auch hier ist die Konzentration eine höhere geblieben, als der gesättigten wässerigen Lösung entspricht.

Analoge Rechnungen lassen sich aus den Beobachtungen anderer Untersucher für die Verhältnisse des Calciumoxalats und der phosphorsauren Erdalkalien machen.

Damit ist aber zunächst das Prinzip sichergestellt, daß es sich um einfache Übersättigungserscheinungen im Harn nicht handeln kann. Wodurch wird die abnorme Löslichkeit der schwerlöslichen Salze und Säuren im Harn bedingt?

Vielfach findet sich die Ansicht ausgesprochen, daß ein Körper durch die Anwesenheit eines zweiten in Lösung gehalten wird. Derartige Löslichkeitsänderungen durch Zusatz von Anelektrolyten und Elektrolyten ohne differente Reaktion kommen zweifellos vor. Aber diese Verhältnisse sind von den Physikochemikern noch zu wenig bearbeitet, um für die komplizierten Bedingungen des Harns anwendbar zu sein.

Ein einfacher Versuch zeigt, daß diesen Löslichkeitseinflüssen für den Harn eine entscheidende Bedeutung nicht zukommt.

Es werden die Kationen und Anionen des Harns in passenden Gewichtsverhältnissen zu löslichen Salzen gruppiert und jedes Salz für sich in 150 cm^3 Wasser gelöst. Die zehn Lösungen enthalten:

1. $NaCl$ 5 *g* + 20 *g* Harnstoff,
2. KCl 3 *g*,
3. $CaCl_2$ 0·61 *g*,

4. $MgCl_2 + 6\ H_2O$ 1·85 *g*,
5. K_2SO_4 4·5 *g*,
6. NH_4Cl 2·2 *g*,
7. $NaH_2PO_4 + 1\ H_2$ 3·6 *g*,
8. $Na_2HPO_4 + 12\ H_2O$ 7·00 *g*,
9. $COOH + 2\ H_2O$ 0·03 *g*,
10. Harnsäure 0·7 *g* gelöst als saures Natriumurat (nicht vollständig gelöst, filtriert).

Gießt man die klaren Lösungen in der Reihenfolge der Aufzählung zusammen, so entsteht in der annähernd neutralen Flüssigkeit sofort oder nach kurzer Zeit ein Niederschlag.

Das gleiche anschauliche Resultat, daß nicht die Salze und der Harnstoff die abnormen Löslichkeitsbedingungen schaffen, gibt die Beobachtung der Dialyse des Harns. Wird ein Quantum Harn von einem vielfachen Volumen destillierten Wassers durch eine geeignete Membran getrennt, so gehen die Elektrolyte und Anelektrolyte hindurch, und in dem Außenwasser entsteht nach dem Eindampfen auf das Volumen des angewandten Harns eine Trübung und ein Sediment, in dem sich Harnsäure, Calciumphosphat und Calciumoxalat nebeneinander finden können. Dieser Versuch führt zu der Erkenntnis der Löslichkeitseinflüsse im Harn. Es sind hier die dialysierenden Stoffe von den adialysablen getrennt worden. Die Stoffe, die durch die Membran nicht hindurchgehen, sind K o l l o i d e. Und von den Kolloiden ist bekannt, daß sie abnorme Löslichkeitsbedingungen bewirken.

III. Der Harn als kolloidales System.

Im Jahre 1862 hat *Th. Graham* den Begriff der Kolloide aufgestellt und zugleich ihre große Bedeutung für biologische Vorgänge erkannt. *Graham* trennte die krystalloiden Lösungen von den kolloidalen durch das Verhalten bei der Dialyse ab. Es ist bekannt, daß dieses Merkmal ebensowenig eine scharfe Scheidung gestattet, wie die anderen später gefundenen Methoden, sondern daß es allmähliche Übergänge von den echten zu den kolloidalen Lösungen und von diesen zu den Suspensionen gibt. Für eine große Anzahl von Lösungen aber läßt sich der kolloidale Charakter mit voller Schärfe feststellen. Diese Lösungen zerfallen in zwei Gruppen, von denen die eine den Suspensionen nahesteht. Sie enthält den „gelösten“ Körper in feinster, mitunter auch mit dem Ultramikroskop nicht mehr wahrnehmbarer Verteilung. Die Anwesenheit dieser Teilchen verändert die Zähigkeit des Lösungsmittels nicht. Die Teilchen wandern mit dem elektrischen Strom, sind durch kleine Mengen Elektrolyte ausflockbar, und der auf diese Weise entstehende Niederschlag ist unlöslich, die Fällung ist irreversibel. Zu diesem Typus der Kolloide, den man Suspensionskolloide nennt, gehören vor allem die kolloidalen Metalle.

Alle Kolloide biologischen Ursprungs zeigen ein anderes Verhalten. Sie erhöhen die Viscosität ihres Lösungsmittels und erniedrigen seine Oberflächenspannung. Ihre Ausflockung ist sehr durch große Salzmengen möglich

(Aussalzen von Eiweißlösungen), und viele dieser Fällungen sind wieder löslich, reversibel. Nach völliger Befreiung von allen Salzen wandern diese Kolloide (Eiweiß, *W. Pauli*[6]) nicht mehr mit dem elektrischen Strom. Sie erhalten aber nach Zusatz von kleinen Mengen Säure und Lauge wieder eine elektrische Ladung. Wegen der innigen Beziehung, in die sie zu dem Lösungsmittel (Wasser) treten, werden sie als hydrophile Kolloide bezeichnet.

Diese zweite Gruppe der Kolloide hat die für unsere Betrachtungen sehr wichtige Eigenschaft, Suspensionskolloide gegen ausflockende Einflüsse zu schützen und die Löslichkeitsbedingungen in Wasser unlöslicher oder wenig löslicher Stoffe außerordentlich zu verbessern. Die Kolloide, die eine solche Schutzwirkung ausüben, heißen Schutzkolloide. Diese Eigenschaft ist abhängig von der großen Oberflächenentwicklung im kolloidalen System. Bei der Aufteilung eines Würfels von der Größe eines Kubikzentimeters in Würfel von 0·01 μ Seitenlänge, der Grenze ultramikroskopischer Sichtbarkeit, wächst die Oberfläche von 6 cm^2 zu 600 m^2, also um das Millionenfache; die Zahl der Würfel von 1 zu 10^{18} (*Wo. Ostwald*[7]). Im umgekehrten Verhältnisse nimmt die Größe der Teilchen ab; dieser Verteilungszustand, von dem die Schutzwirkung abhängig ist, ist keine unveränderliche Größe. Alle Einflüsse, die eine Ausflockung oder eine Entquellung (Gallertenbildung, Gelbildung) bewirken, verkleinern die Oberfläche, verringern die Zahl der Teilchen und die Schutzwirkung. Von diesen Einflüssen sind viele bekannt; aber auch scheinbar von selbst, durch eine Funktion der Zeit, geht dieser Prozeß, den man das „Altern" der Kolloide nennt, vor sich, weil sie als metastabile Systeme die Neigung haben, in einen stabileren Zustand überzugehen. Dieser für die abnorme Löslichkeit so wichtige Grad der Aufteilung eines Kolloids ist der Messung zugänglich mit Hilfe des Ultramikroskops und durch die von *R. Zsigmondy*[8] ausgearbeitete Methode der Bestimmung der Goldzahl. Es wird die Menge Kolloid festgestellt, die ein bestimmtes Quantum kolloidaler Goldlösung gegen die ausflockende Wirkung bestimmter Mengen von Kochsalz schützt.

Diese beiden Eigenschaften der hydrophilen Kolloide, die Schutzwirkung und die Labilität des Lösungszustandes gegen Einflüsse der verschiedensten Art, führen zu der Folgerung, daß in kolloidalen System, die einen Stoff in einer höheren Konzentration erhalten, als seiner Wasserlöslichkeit entspricht, mit der Ausflockung des Kolloids die Bedingungen der rein wässerigen Lösung, d. h. Fällung des gelösten Körpers eintreten müssen.

Die Beziehungen des Kolloidschutzes und der abnormen Löslichkeit zur Kolloidfällung und Niederschlagsbildung hat *L. Lichtwitz*[9] zuerst für die Kolloide und wasserunlöslichen Stoffe (Cholesterin, Bilirubin) der Galle entwickelt. Mit dem Einfluß der Kolloide auf die Löslichkeit der Harnsäure hatte sich *G. Klemperer*[10] in einer dem Aufschwung der Kolloidchemie vorausgehenden Untersuchung beschäftigt.

Die kolloidale Natur des Harns ist schon lange bekannt. Die Eigenschaft des Harns, mit abnehmender Geschwindigkeit zu filtrieren und schließlich das Filter zu verstopfen, wurde bereits von *Huppert*[11] auf Stoffe von kolloidalem

Charakter bezogen. *Landwehr*[12] und *Baisch*[13] haben das nichtdialysierende tierische Gummi im Harn beschrieben, *Salkowsky*[14] hat ein stickstoffhaltiges komplexes Kohlehydrat gefunden. Von besonderer Bedeutung ist der Befund von *C. A. H. Mörner*[15], daß der Harn Nucleinsäure und Chondroitinschwefelsäure, zwei Körper von kolloidalem Charakter, enthält, die das auch im normalen Harn in Spuren vorkommende Eiweiß fällen und so zu der Nubecula des Harns führen. Dem Urochrom kommt aber im Gegensatze zu der Angabe von *G. Klemperer* keine kolloidale Natur zu (*Determeyer* und *Wagner*[16], *Lichtwitz* und *Rosenbach*[17]); doch sind in manchen Harnen, neben dem durch die Membran diffundierenden Farbstoff, in kleineren Mengen Farbstoffe von Kolloidcharakter enthalten (eigene Beobachtungen).

Unter pathologischen Verhältnissen kann Zahl und Menge der Kolloide eine weit größere sein durch das Auftreten von Eiweiß, Hämoglobin, Bestandteilen der Galle, Schleim, Glykogen, Dextrinen u. a. m.

Die Menge der Kolloide des normalen menschlichen Harns ist zuerst von *P. Eliacheff*[18] ermittelt worden. Er fand 0·138 *g* im Liter. Etwas höhere Werte (0·218 bis 0·68 *g*) fand *Kumoji Sasaki*[19], durchschnittliche Mengen von 0·44 bis 0·60 *g* *M. Savarè*[20] bei Frauen. Nach eigenen Untersuchungen betrug bei Gesunden die Menge der adialysablen Substanz durchschnittlich 0·83 *g* im Liter. Der Fieberharn ist sehr reich an Kolloiden (2·05 *g* im Liter, *Sasaki*). Eine geringe Steigerung fand *Savarè* bei nephritischen Frauen, eine starke (2·25 bis 13·84 *g* im Liter) bei Eklampsie. Bei akuten und chronischen Nierenentzündungen kann nach Untersuchungen von *Lichtwitz*[21] die Menge der nichteiweißartigen Kolloide mitunter ganz erheblich vermehrt sein. Der höchste Wert, der beobachtet wurde, war 28·96 *g* Kolloid bei 24·02 *g* Eiweiß im Liter. In einem Falle ging der Kolloidgehalt dem Eiweißgehalt parallel. Große Kolloidmengen bei akuter und chronischer Nephritis bis zu 4 *g* im Liter hat auch *O. Höper*[22] gefunden.

Es entsteht nun die Frage nach der Herkunft der Harnkolloide. Nach *Savarè* ist ihre Menge unabhängig von Hunger und Nahrungsaufnahme, während *Ebbecke*[23] beim Hund das Gegenteil gefunden hat. Zweifellos aber können aus dem Blut kolloidale Stoffe durch die Nieren hindurchgehen. Die Vermehrung der Harnkolloide bei Erkrankung der Nieren weisen aber wenigstens mit einiger Wahrscheinlichkeit für einen Teil dieser Stoffe auf die Niere selbst als Quelle hin. Diese Annahme findet eine Stütze darin, daß der Prozeß der Harnbildung ein Vorgang im heterogenen System ist[26], bei dem Zustandsänderungen des Zellinhalts von entscheidender Bedeutung sind. Wird ein Tröpfchen Harn oder ein Sphärolith Harnsäure (*W. Ebstein* und *Nikolaier*[24], *Minkowski*[25]) aus dem Zellinhalte differenziert, so muß sich an dieser Oberfläche durch Adsorption etwas von den Zellkolloiden niederschlagen, das dann mit dem zu secernierenden Material in die Harnwege gelangt. Der normale Eiweiß- und Kolloidgehalt des Harns muß mindestens zum Teil auf diesen adsorbierten Stoffen beruhen. Für diese Herkunft der Harnkolloide spricht eine Beobachtung, die hier vorerst nur kurz berührt werden soll. Im alkalisch

secernierten Harn (bei Herbivoren, bei der Phosphaturie des Menschen und nach Alkaligebrauch), also bei einem Sekretionsmodus, der sich von dem unterscheidet, der zu einem sauren Harn führt, tritt ein neues, ätherlösliches Kolloid im Harn auf. Der Befund von *Orth*[25a], daß beim Versiegen des Glomerulus das entsprechende Kanälchensystem nur kolloidale Massen secerniert, scheint diese Auffassung der Herkunft der Harnkolloide zu stützen.

Von besonderer Bedeutung ist der Lösungszustand der Harnkolloide, der die abnormen Löslichkeitsverhältnisse bedingt. Untersuchungen von *Lichtwitz*[21] (Bestimmung der Goldzahl) haben ergeben, daß den Kolloiden eine sehr hohe Schutzwirkung zukommt, daß aber die Menge der Kolloide zu der Goldzahl des Harns nicht in einem konstanten Verhältnis steht. Es wird also nicht immer das Kolloid in fein verteiltem, sondern oft in mehr oder weniger ausgeflocktem Zustande ausgeschieden. Die Fällung der Harnkolloide kann reversibel sein und bei Erwärmen oder Kochen in einen besseren Lösungszustand übergehen. Neben dieser reversiblen Fällung kommt eine irreversible Zustandsänderung vor, so daß ein solcher Harn in einem beträchtlichen Kolloidgehalt keine Schutzwirkung hat. Mit dieser Methode ließ sich weiter feststellen, daß das im Harn ausgeschiedene Eiweiß bei seinem Durchgange durch die Niere in irreversibler Weise seinen Lösungszustand verschlechtert. Es kann auch ein beträchtlicher Eiweißgehalt (bis 3‰) ohne Einfluß auf die Goldzahl sein, weil eben das Eiweiß in grober Verteilung ausgeschieden wird. Diese grobe Verteilung ist ein Vorgang, den man zu der Harncylinderbildung, die ohne Zweifel durch eine Kolloidgerinnung bedingt ist, in Parallele setzen kann. Eine Kolloidfällung im Harn haben wir bereits in der Nubeculabildung kennen gelernt, bei der es sich um die Fällung eines Kolloides durch ein zweites handelt. Gerade dieser Modus ist für viele biologische Vorgänge von Bedeutung und kann auch für das Niederreißen des Schutzkolloides im Harn sehr wohl in Betracht kommen. Die Fällungsreaktion zwischen zwei hydrophilen Kolloiden ist ein sehr verwickelter Vorgang, der nur bei einem Optimum der Kolloidkonzentrationen eintritt und durch eine entgegengesetzte elektrische Ladung der Kolloide sehr begünstigt wird (*H. Freundlich*[28]).

Der Einfluß der Harnkolloide auf die Löslichkeit im Harn ist ein sehr bedeutender, und es dürfte schwer sein, in vitro durch Schütteln von unlöslichen Salzen auch mit konzentrierten Kolloidlösungen so hohe Löslichkeitsüberschreitungen darzustellen. Für eine durch langdauernde Dialyse elektrolytfrei gemachte Serumlösung von 2·23% Eiweiß haben *Wo. Pauli* und *N. Samec*[29] folgende Löslichkeitserhöhung im Vergleich zu Wasser festgestellt:

	Löslichkeit in 100 *g* Wasser	Löslichkeit in 100 *g* Serumlösung
Calciumphosphat [$Ca_3(PO_4)_2$]	0·011	0·21
Calciumcarbonat	0·004	0·023
Harnsäure	0·040	0·057

H. Bechhold und *J. Ziegler*[30] fanden in 100 *cm*³ einer elektrolytfreien Serumalbuminlösung von 7·6% Eiweiß 0·02 *g* Harnsäure löslich gegenüber 0·00645 *g* in 100 *cm*³ Wasser (37°).

Gegenüber diesen Zahlen kommt dem Harn für die viel kleinere Menge seiner Kolloide eine sehr viel höhere Schutzwirkung zu. Die Annahme liegt wohl am nächsten, daß in der Art der Harnbereitung in der feinen Verteilung, in der die schwerlöslichen Stoffe, mit dem Kolloid umgeben, in die Harnwege gelangen, der Grund für diese Erscheinung liegen könnte.

IV. Die Bildung von Niederschlägen im Harn.

Die Bildung von Niederschlägen ist sicherlich abhängig von der Reaktion des Harns. Im stärker sauren Harn fallen die Phosphate der alkalischen Erden nicht aus; im alkalischen Harn bleibt die Harnsäure gelöst. Der oxalsaure Kalk, der nach der üblichen Auffassung bei saurer Reaktion leichter löslich sein soll, ist in seiner Fällung unabhängiger von der Reaktion. Wir treffen ihn im alkalischen und neutralen Harn, aber auch im sauren Sedimente, die Krystalle von Harnsäure und von oxalsaurem Kalk zugleich enthalten, sind nicht selten. Aber auch für die erstgenannten Steinbildner ist die Reaktion des Harns keineswegs von quantitativer Bedeutung. Man kann dem Harn viel mehr Säure zusetzen, als er je unter natürlichen Verhältnissen enthalten kann, ohne daß Harnsäure ausfällt. Und wenn in dem stark mit Salzsäure angesäuertem Harn nach längerem Stehen bei kühler Temperatur sich ein Niederschlag von Harnsäure gebildet hat, so ist dem Analytiker bekannt, daß dieser Niederschlag nicht der gesamten Harnsäure entspricht, sondern daß ganz große Mengen noch in Lösung verblieben sein können, und daß eine derartige Methode der Harnsäurebestimmung völlig unzureichend ist. Anderseits wissen wir, daß im neutralen und im amphoteren und selten sogar im ganz schwach sauren Harn ein ganz massiger Niederschlag von Erdphosphaten eintreten kann, der in dieser Stärke im normalen Harn auch nicht durch große Mengen Lauge zu erzeugen ist.

Die Reaktion des Harns ist also auf die Art des Sediments sicher von Einfluß; für die Niederschlagsbildung selbst stellt sie nur e i n e und nicht einmal die wichtigste Bedingung dar.

In zweiter Linie ist die Sedimentierung abhängig von der Konzentration der den Niederschlag bildenden Stoffe. Daß der Harn wohl immer eine für diese Stoffe übersättigte Lösung darstellt, ist bereits oben bemerkt worden. Die Konzentration der Stoffe kann aber über die besonderen Möglichkeiten der Löslichkeit im Harn wachsen und zu dem Sediment führen, das der Reaktion entspricht.

Und drittens wird die Sedimentbildung bedingt durch eine Ausflockung der Schutzkolloide. Da die Bedingungen dieses Prozesses, soweit sie untersucht sind, für die einzelnen Niederschläge (Phosphaturie, Uraturie) nicht einheitliche sind, so sollen sie in dem speziellen Teil ihre Erörterung finden.

Wenn durch diesen das Auftreten der Niederschläge, des Materials zur Bildung von Steinkernen und Steinen bestimmter Art, genügend erklärt ist, soll der Prozeß der Steinbildung selbst den Schluß dieser Ausführungen bilden.

B. Spezieller Teil.

I. Die Phosphaturie.

Das Kardinalsymptom der Phosphaturie ist die Produktion eines trüben, oft milchig getrübten Harns.

Dieser Harn wird hellfarbig und in reichlicher Menge entleert, ist gewöhnlich von alkalischer Reaktion, mitunter neutral oder amphother. Phosphaturie mit schwachsaurer Reaktion ist wiederholt beschrieben[32] und auch von mir beobachtet worden. Die Auffassung von *Leo*[33], daß es sich in diesen Fällen um ein Gemisch von Harnportionen in der Blase handelt, die hintereinander mit verschiedener Reaktion secerniert wurden, ist schwer zu beweisen und schwer zu widerlegen. Daß ein sehr schneller Wechsel in der Reaktion des Harns vorkommt, wird später gezeigt werden.

Auf dem trüben, alkalischen Harn bei der Phosphaturie bildet sich in kurzer Zeit ein farbig schillerndes Häutchen, das mit seinem Rand am Glase festhaftet und bei leichtem Bewegen des Gefäßes Falten wirft. Der weiße Niederschlag liegt locker am Boden; nur eine ganz dünne Schicht haftet am Glase.

Der Niederschlag selbst besteht zum größten Teile aus einer amorphen, krümligen Masse; ziemlich häufig findet man große Platten mit ausgebrochenen Rändern, seltener Rosetten oder Bündel von langen Nadeln oder Prismen (einfachsaurer phosphorsaurer Kalk [Tafel X]) und im unzersetzten Harne ganz selten Krystalle von Magnesiumammoniumphosphat (Tafel XI, 1) in der typischen Form der Sargdeckel (Tafel XII, 1)*. Eine Beimengung von oxalsaurem Kalk wird mitunter beobachtet[34].

Sehr häufig begegnet man Harnen, die noch klar mit alkalischer Reaktion entleert werden, aber ganz kurz nach der Entleerung die Erscheinungen der Sediment- und Häutchenbildung zeigen. Und endlich trifft man gelegentlich Harne, die bei schwach alkalischer Reaktion klar bleiben, aber auf ihrer Oberfläche ein Häutchen bilden. Untersucht man in allen diesen Fällen das Häutchen mikroskopisch, so findet man in ihm nach kurzem Stehen die Salzniederschläge in den obenbeschriebenen Formen und in der oben angegebenen Reihe der Häufigkeit. Es wird für die späteren Ausführungen von besonderer Wichtigkeit sein, daß selbst in dem Typus 3, Häutchenbildung bei klarbleibendem Harn, in dem Häutchen große Kalkplatten zu finden sind. Bemerkenswert ist auch, daß in dem Häutchen die Krystalle größer und schöner ausgebildet sein können, als in dem Sediment, wie aus folgender Beobachtung hervorgeht:

---

* Für die Herstellung der Photogramme bin ich Herrn Dr. *W. Thörner* zu großem Danke verpflichtet.



Phosphorsaurer Kalk und kohlensaurer Kalk.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Fig. 1.

Ammoniummagnesiumphosphat (Tripelphosphat).

Fig. 2.

Ammoniummagnesiumphosphat (Tripelphosphat). Seltene Form.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

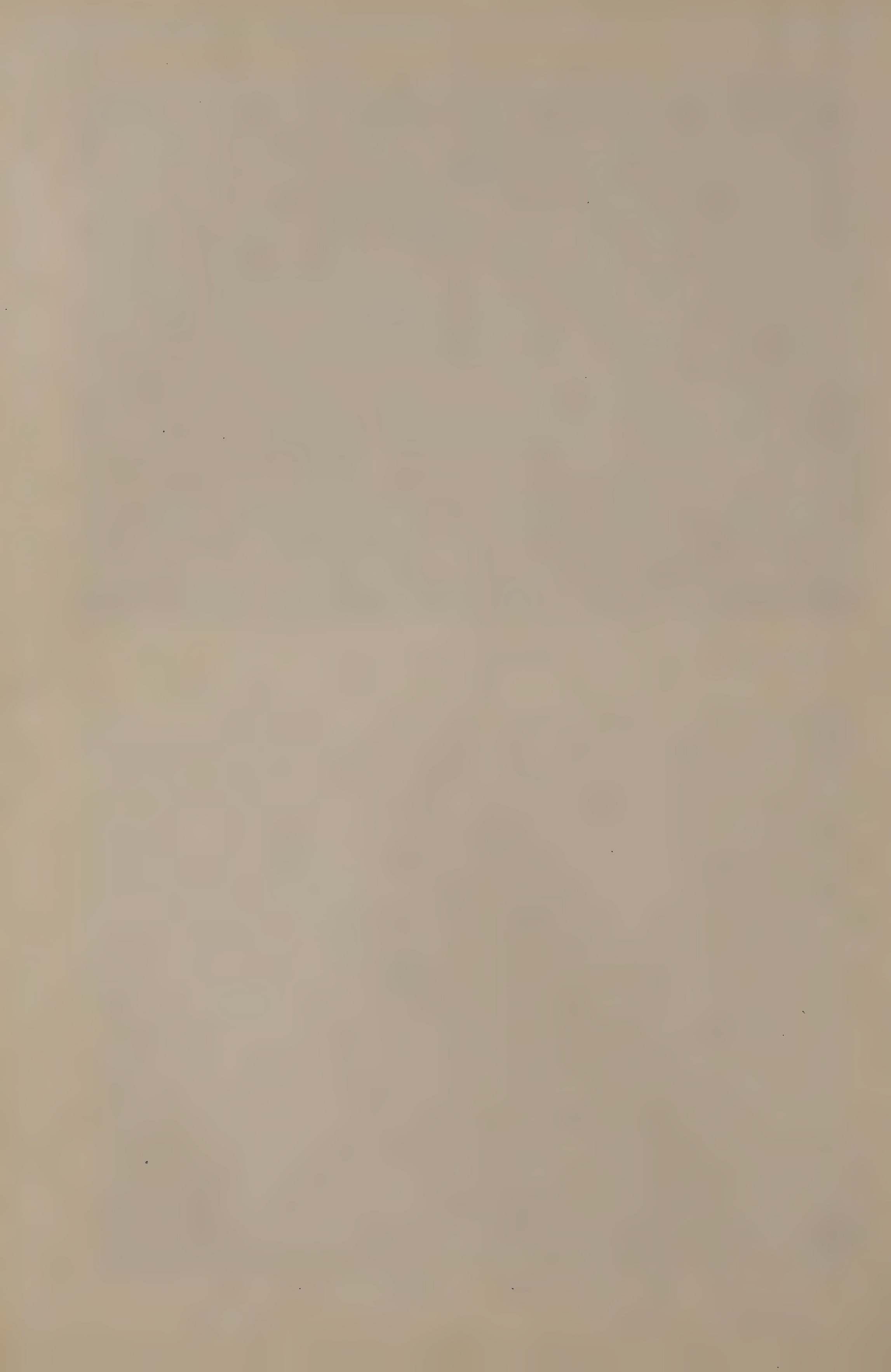


Fig. 1.

Phosphorsaurer Kalk und oxalsaurer Kalk.

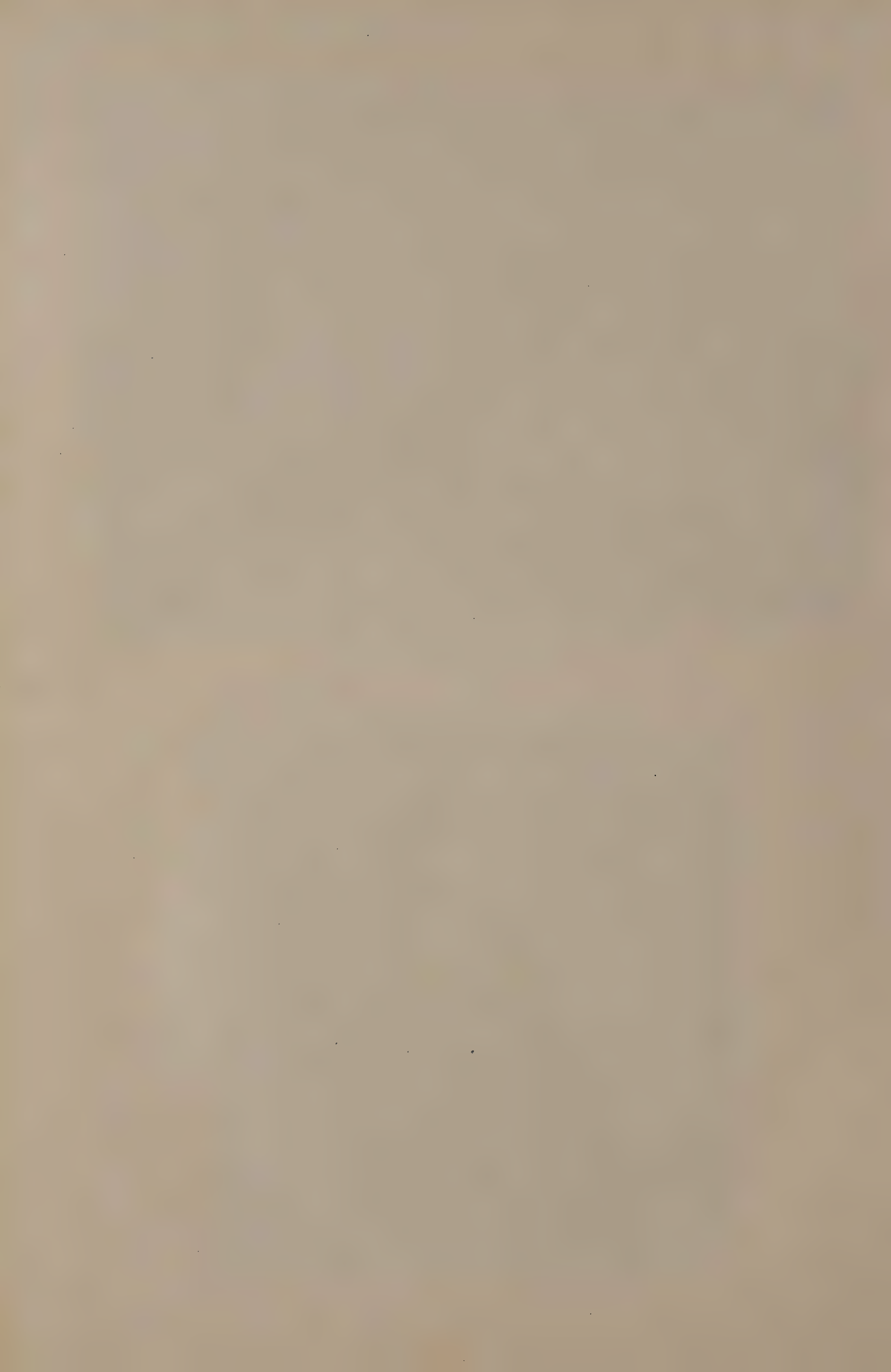


Fig. 2.



Verkalktes Häutchen auf dem Harn bei Phosphaturie.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.





Krystalle von phosphorsaurem Kalk in dem Häutchen (starke Vergrößerung).

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Ein Harn hatte mit einem sehr reichlichen amorphen Sediment und einem schillernden Häutchen einige Tage gestanden. In dem Häutchen waren bereits mit bloßem Auge sichtbare Krystalle aufgetreten, in so reichlicher Menge, daß die anfangs glatte Oberfläche rauh aussah und beim Berühren mit einem Glasstabe ein Knirschen fühlen ließ. Die Krystalle selbst erwiesen sich als ganz lange Büschel und Bündel von Calciumphosphat (Tafel XII, Fig. 2 u. Tafel XIII).

Der Niederschlag im Harn löst sich nach Zusatz von Säure sofort, während das Häutchen zu seiner Auflösung viel mehr Zeit (bis 30 Minuten) braucht.

Dieser trübe Harn hat schon von jeher seine Produzenten erschreckt und die Ärzte interessiert. Zum Erkennen seiner Entstehung ist es notwendig zu wissen, unter welchen Bedingungen die Stoffe, die den Niederschlag bilden im Harn ausgeschieden werden.

Der Phosphorstoffwechsel.

Der Phosphor kommt in unserer Nahrung und in dem Organismus niemals in molearer Form, sondern in der Form der Salze und Ester der Orthophosphorsäure vor. Die Salze sind die primären und sekundären Phosphate des Natriums, Kaliums, Calciums und Magnesiums, die sämtlich im Verdauungstractus resorbiert werden können. Die Größe der Resorption der löslichen und unlöslichen Phosphate wird von der sauren oder alkalischen Reaktion und der Konzentration der gleichzeitig anwesenden Calcium- und Magnesiumionen abhängen, demnach eine sehr wechselnde sein. Phosphorsäure finden wir gebunden im Molekül von Eiweißkörpern, den Phosphorproteinen deren Hauptvertreter das Casein der Milch und das Vitellin des Eidotters sind. Der Phosphorgehalt des Caseins beträgt 0·847 % (*Hammarsten*). Bei Behandlung der Phosphorproteine mit 1 %iger Natronlauge wird der gesamte Phosphor als Phosphorsäure abgespalten. Säuren und die Fermente der Magendarmverdauung bewirken diese Abspaltung nicht. Wir müssen daraus folgern, daß der Phosphor der Phosphorproteine in organischer Bindung resorbiert wird. Phosphorsäure finden wir weiter in den Nucleinsäuren, den wichtigen Bausteinen der Nucleoproteide, deren Konstitution an anderer Stelle in diesem Handbuch ausführlich besprochen wird. Die Untersuchungen von *Levene* und *Medigreceanu*[36] und von *London*, *Schittenhelm* und *Wiener*[37] haben ergeben, daß es bei der Verdauung der Nucleoproteide im Magen und Darm zum Auftreten freier Nucleinsäure kommt, die durch die Nuclease des Darmsaftes wenigstens zum Teil weiter gespalten wird, so daß freie Nucleoside (*Levene*) (i. e. Purinbasezuckerverbindung) entstehen, wobei aus dem Nucleotid (Phosphorsäure-Zucker-Purinbaseverbindung) Phosphat frei wird. Für die Abspaltung des Phosphors der Lecithine im Darm sprechen die Untersuchungen von *Grosser*[37a]. Die Inositphosphorsäure (Phytin) wird zum größten Teil im Darm durch Bakterien gespalten (*Starkenstein*[38]). Es wird also jedenfalls Phosphorsäure in anorganischer und organischer Verbindung aufgenommen. Aus allen organischen Bindungen kann die Phosphorsäure durch die Organfermente herausgespalten werden.

Die Größe der Resorption ist schwankend (zwischen 50 und 90% des Nahrungsphosphors) und von der Art der Nahrung abhängig und insbesondere von ihrem Kalkgehalt. Bei kalkreicher vegetabilischer Kost wird der größte Teil des Phosphors im Kot ausgeschieden. Ausscheidung und Resorption des Phosphors gehen nicht parallel, da der Organismus das Bestreben hat, Phosphor zu retinieren.

Die Phosphorsäure ist von großer Bedeutung für die Skeletbildung und für den Aufbau der Phosphorproteine, Nucleinsäuren, Lecithine im Organismus. Ob sie darüber hinaus noch zu anderen intermediären Vorgängen Beziehungen hat, wie zu der Vergärung des Zuckers durch Hefe, wissen wir nicht.

Ein Teil des Phosphats kreist im Blute, und zwar zum weit überwiegenden Teile in der Form des alkalisch reagierenden Dinatriumphosphats. Dieses Salz beteiligt sich neben anderen Körpern an der wichtigen Aufgabe des Kohlensäuretransport, dadurch, daß es sich mit dieser nach folgender Gleichung umsetzt:

$$Na_2HPO_4 + H_2CO_3 = NaH_2PO_4 = NaHCO_3.$$

Diese Aufnahme der Kohlensäure in das Blut muß ohne jede Reaktionsänderung vor sich gehen. Das Blut ist bekanntlich eine neutrale Flüssigkeit, d. h. es enthält H^+- und OH'-Ionen etwa in denselben Konzentrationen wie das destillierte Wasser. Trotz der Aufnahme der großen Menge Kohlensäure und stärkerer Säuren, die unter krankhaften Verhältnissen gebildet werden, bleibt das Blut neutral. Diese Erhaltung der Neutralität wird zum Teil bedingt durch die Anwesenheit der Phosphate. Es ist eine alte Beobachtung, deren theoretische Basis *L. J. Henderson*[39] entwickelt hat, daß Mischungen von NaH_2PO_4 und Na_2HPO_4 in passenden Verhältnissen neutral reagieren, und daß solche Mischlösungen beträchtliche Mengen von Säure oder Lauge aufnehmen können, ohne ihre Neutralität zu verlieren. Und ebenso verhält sich das Blut.

Einen Einfluß in derselben Richtung der Aufrechterhaltung der Neutralität der Körpersäfte üben die Phosphate des Blutes auch bei ihrer Ausscheidung durch die Nieren aus.

Die im Stoffwechsel durch die Oxydation des Eiweißschwefels entstehende Schwefelsäure (Sulfation) braucht zwei Kationen, mit denen sie im Blute kreist und im Harn ausgeschieden wird. Da das Sulfation einer sehr starken Säure entspricht, also als Schwefelsäure in der Konzentration, die in Betracht kommt, völlig dissoziiert wäre so kann es nicht zwei Wasserstoffionen in den Harn mitnehmen, da eine saure Reaktion von solcher Stärke nicht möglich ist. Das Sulfation nimmt also zwei Alkaliionen bei seiner Ausscheidung aus dem Körper heraus. Je schwächer eine Säure ist, um so geringer ist ihre Dissoziation, umsomehr Wasserstoffionen kann sie binden und umsomehr Alkali kann sie dem Organismus erhalten. Die Ausscheidung von Wasserstoffionen ist beim Fleischesser und Omnivoren zur Erhaltung der neutralen Reaktion notwendig, und dieser Ausscheidung dient vor allem die Phosphorsäure. Aus dem Dinatriumphosphat des Blutes entsteht durch die

Tätigkeit der Niere das Mononatriumphosphat des Harns, das im Harn dissoziiert und so zu seiner sauren Reaktion den wesentlichsten Beitrag liefert. Bei der Sekretion des Mononatriumphosphats gewinnt also der Organismus einen guten Teil Alkali und indirekt einen zweiten dadurch, daß in den sauren Harn kein Carbonat als $NaHCO_3$ eintreten kann. Die Kohlensäure erfüllt, wenn sie durch die Lunge abgegeben wird, die Aufgabe, dem Organismus Alkali zu sparen, quantitativ. In den alkalischen Harn gehen aber wechselnde Mengen HCO_3' und damit fixe Alkalien über. Das ist für den Pflanzenfresser belanglos, weil er reichlich Alkalisalze verbrennbarer Säuren aufnimmt, die dem Organismus immer wieder Kation zuführen. Wenn aber ein Fleischfresser dauernd einen alkalischen Harn produziert, ohne durch Aufnahme von Natrium bicarbonicum oder pflanzensaurer Alkalien dazu veranlaßt zu sein, so muß eine Rückwirkung auf den Gesamtorganismus eintreten, die erstens in einem Alkaliverlust bestehen kann und zweitens den Körper veranlassen muß, die Wasserstoffionen, die er nicht durch den Harn abgibt, auf anderem Wege fortzuschaffen.

Der Kalkstoffwechsel.

Das Calcium wird mit der Nahrung in anorganischer Form, in der Milch in einer komplexen Eiweißphosphorsäurebindung dem Organismus zugeführt. Die Größe der Resorption ist abhängig von der Reaktion im Magendarmkanal, da durch Säure Kalkcarbonate und Phosphate löslich werden. Nach Salzsäurezufuhr fand *Rüdel*[40] eine Vermehrung des Kalkgehaltes des Harns auf das Doppelte. Ist die Nahrung reich an Phosphaten, so wird relativ weniger Calcium resorbiert werden. Nur ein Teil des resorbierten Ca erscheint im Harn; die Größe der Resorption ist schwer zu beurteilen, weil auch für den Kalk der Darm eine wichtige Ausscheidungsstätte ist. Welcher Teil des Kotkalkes den Körper passiert hat, ist nicht zu bestimmen. Daß alkalische Reaktion im Dickdarm und ein hoher Gehalt an Seifen zu einer Mehrausführung von Kalk durch den Darm führt, ist besonders von den Prädiatern festgestellt worden.

Der tägliche Calciumbedarf des erwachsenen Menschen ist geringer als 1·2 *g* Ca (*Renwall*[45]). Nach den Versuchen von *Bertram*[43] ist sogar Calciumgleichgewicht mit weniger als 0·4 *g* CaO (= 0·286 *g* Ca) zu erzielen. Von besonderer Wichtigkeit ist die Verteilung der Ausscheidung auf Niere und Darm. Nach *Renwall* gehen beim Menschen 25·4 bis 64·3%, beim natürlich ernährten Säugling (*Blauberg*[44]) etwa 32% des Gesamtcalciums durch die Nieren. Woher beim Erwachsenen diese großen Schwankungen kommen, ist noch unklar; wahrscheinlich ist die Art und die Menge der Kost von Einfluß. Einen anderen Faktor werden wir später kennen lernen.

Beim gesunden erwachsenen Menschen scheint eine Neigung zum Kalkgleichgewicht zu bestehen; doch findet bei reiner Milchdiät eine Kalkretention statt (*Rumpf*[45], *Hirschler* und *v. Terray*[46]). Die Menge des Harnkalkes beträgt 0·33 bis 0·80 *g* CaO pro die.

Der Magnesiumstoffwechsel.

Das Magnesium wird fast ausschließlich in anorganischer Form zugeführt; seine Resorption ist von der Reaktion im Darm unabhängiger als die des Kalkes. Nach *Renwall* finden sich 29 bis 34% des Gesamtmagnesiums im Harn (bei freigewählter Kost 36·2 bis 37%). Nach *Bunge*[47] beträgt der Magnesiumbedarf des Erwachsenen höchstens 0·6 *g* pro die. Im Harn werden in 24 Stunden 0·14 bis 0·29 *g* MgO ausgeschieden.

Das Ausfallen des Phosphates und des Karbonates mit dem Calcium und Magnesium erfolgt im Harn bei neutraler und alkalischer, nur in seltenen Fällen bei saurer Reaktion.

Die alkalische Reaktion des Menschenharns kann die Folge einer vegetarischen Diät oder Zuführung alkalisch reagierender Salze sein, also eine exogene Ursache haben. Zu einer alkalischen Reaktion kommt es aber auch aus inneren Gründen, wenn große Mengen Säure in den Magen ausgeschieden werden, also auch in der Norm in den Stunden reichlicher Magenverdauung. Geht die Salzsäure des Magensaftes bei Krankheiten, die mit andauerndem Erbrechen einhergehen, dem Organismus verloren, übernimmt also dabei der Magen, dessen Drüsen in hohem Maße die Fähigkeit haben, Wasserstoffionen zu konzentrieren, die Ausscheidung des Wasserstoffions, so muß zur Aufrechterhaltung der neutralen Reaktion die Niere Hydroxylionen ausscheiden. Alkalischer Harn und andauerndes salzsaures Erbrechen stehen zueinander in einer kausalen Beziehung, so daß bei konstantem Erbrechen ein stark saurer Harn nur bei einer Anacidität des Magens möglich ist.

Treten bei alkalischer Harnreaktion, die auf diese Weise zu stande kommt, Phosphatniederschläge auf, so werden wir das doch nicht als Phosphaturie bezeichnen. Auch den trüben alkalischen Harn, der bei Infektionen der Harnwege durch die ammoniakalische Harngärung entsteht, werden wir der Phosphaturie nicht zurechnen.

Unter die eigentliche endogene Phosphaturie dürfen nur solche Fälle gerechnet werden, die den trüben, milchigen Harn konstant oder in schmerzhaften, mit nervösen Symptomen einhergehenden Anfällen entleeren, und bei einer Diät, bei der in der Norm ein saurer Harn produziert wird. Harnportionen mit dem Kennzeichen der Phosphaturie sind häufig, während echte konstante Phosphaturie viel seltener zur Beobachtung kommt.

Die endogene Phosphaturie tritt meistenteils zusammen mit nervösen und neurasthenischen Symptomen auf oder ist kombiniert mit Störungen des Magens und des Urogenitalsystems.

Eine ätiologische Einteilung der Phosphaturie ist von *G. Klemperer*[48] versucht worden. Er unterscheidet folgende Formen:

1. Phosphaturie, bedingt durch Hyperchlorhydrie des Magens,
2. Phosphaturie, bedingt durch eine vermehrte Kalkausscheidung im Harn, eine gesteigerte „Kalkavidität der Nieren";
3. Die sexuelle Phosphaturie.

Minkowski[49] ist der Meinung, daß die Phosphaturie kein besonderer Krankheitszustand ist; dazu bemerkt *Umber*, „daß die Phosphaturie so in den Vordergrund des klinischen Bildes treten kann, daß sie dasselbe beherrscht und zu einer steinbildenden Diathese wird“. Ich glaube, daß die Phosphaturie auch in Fällen, in denen es nicht zu einer Konkrementbildung kommt, aus dem Komplex der nervösen Störungen als anscheinend kausales Moment herausragen kann. Dafür sprechen hauptsächlich die Erfahrungen von *Soetbeer*[50], *Tobler*[51], *Moll*[52] und *Langstein*[53].

Soetbeer untersuchte ein sechsjähriges Mädchen mit Phosphaturie, das seit Monaten mit gehäuften Schmerzanfällen in Kopf, Leib, Lendengegend und Rücken litt. Bei dem Kinde bestand gesteigerte Pulsfrequenz, Müdigkeit, Anämie, starke Schweiße, häufiges Erbrechen und chronische Kolitis. Drei ähnliche Fälle im Kindesalter hat *Tobler* beschrieben. Über eine schwere Erkrankung dieser Art, verbunden mit schwerer Hysterie, berichtet *Moll*. Fünf Fälle und familiäres Auftreten hat *Langstein* beobachtet. Bei diesen kranken Kindern schwand bei kalkarmer Kost die Urintrübung, und gleichzeitig trat eine Besserung der Krankheitssymptome oder sogar völlige Gesundheit ein. In den letzten Jahren sind ähnliche Beobachtungen leider nicht mehr gemacht worden, und das ist um so bedauerlicher, weil kalkarme Kost gleichbedeutend mit milchloser ist. Wir kennen aber im Kindesalter Störungen, die durch Bestandteile der Milch hervorgerufen werden; daß es in diesen Fällen gerade der Kalk der Milch gewesen ist, der die Störung macht, ist nicht bewiesen. *Tobler* hat seinen Patienten zu der kalkarmen Kost erhebliche Mengen kohlensauren Kalkes gegeben und keine nachteiligen Folgen gesehen (bis auf einen Fall, wo die Kalkdarreichung mit einem infektiösen Prozeß zusammenfiel).

Wenn also auch zunächst die Frage offen bleibt, ob eine Mehrzufuhr von Kalk in der Nahrung alle Krankheitserscheinungen bei diesen Kindern bedingt hat, so ist doch aus den Berichten zu ersehen, daß mit dem Schwinden der Phosphaturie ein Rückgang der nervösen, anämischen etc. Beschwerden eintrat. Ein solcher Zusammenhang ist aber von großem Interesse. Wenn eine chemisch gut definierte Veränderung des Harns wirklich der Grund neuropathischer Zustände sein kann, so würden wir damit einen wichtigen Einblick in die Genese solcher Zustände tun können.

Die Veränderung des Harns bei der Phosphaturie ist sicher nicht die Folge einer gesteigerten Phosphorsäureausscheidung. Darüber herrscht völlige Einigkeit. Nach *Minkowski* ist die Abscheidung eines Phosphatsedimentes stets als der Ausdruck einer verminderten Acidität anzusehen; auch *Leo* sieht in der alkalischen Reaktion das Dominierende und nennt daher den ganzen Prozeß Alkalinurie. Die Auffassung von *Leo*, daß die Absonderung des alkalischen Harns eine Folge erhöhter Blutalkalescenz ist, ist unrichtig, da es eine erhöhte Blutalkalescenz nicht gibt. Es ist ganz sicher, daß die Bildung von Phosphatsedimenten auch im neutralen und schwach sauren Harn eintritt, während es frisch entleerte alkalische Harne gibt, die völlig

klar bleiben. Daß ein Alkalischmachen normalen sauren Harns ein so massiges Sediment wie bei Phosphaturie nicht hervorruft, ist bereits oben hervorgehoben. Die Bezeichnung Alkalinurie trifft also den Kern der Sache nicht. *Sendtner*[54] hat bei Phosphaturie eine Vermehrung der Kalkausscheidung im Harn gefunden. *Soetbeer*, *Soetbeer* und *Krieger*[55], *Tobler* haben den Kalkstoffwechsel phosphaturischer Kinder untersucht und sind zu folgenden Ergebnissen gekommen:

Soetbeer fand im Harn des kranken Kindes 0·382 *g* CaO; im Harn des bei gleicher Diät untersuchten gesunden Kindes 0·113. Die Phosphatmengen waren bei beiden gleich. Das Verhältnis CaO: P_2O_5 war bei dem kranken Kinde 1: 4, bei dem gesunden 1: 12. Der Phosphaturiker hatte im Kot eine entsprechende Menge Kalk weniger. Da das kranke Kind Erscheinungen einer Kolitis hatte, so betrachtet *Soetbeer* die erhöhte Calcariurie als die Folge einer Störung der Kalkausscheidung in den Dickdarm. Dieser Schluß von *Soetbeer* hat mit Recht keine Zustimmung gefunden. Über die Störung der Kalkausscheidung in einem erkrankten Dickdarm wissen wir gar nichts. Bei den Patienten von *Tobler*, die auch eine vermehrte Kalkausfuhr im Harn hatten, war der Stuhl im wesentlichen normal. Die Beobachtung von *Soetbeer* hat *Tobler* bestätigt. Er fand in einer Periode von vier Tagen:

beim Normalen: 0·414 *g* CaO im Harn,
beim Phosphaturiker I: 1·943 *g* CaO im Harn,
beim Phosphaturiker II: 0·763 *g* CaO im Harn (Periode von 3 Tagen).

Auch hier war die Menge der Phosphorsäure bei allen gleich; der Kot des Normalen enthielt mehr Kalk als der Kot des Patienten I. Einen Versuch am Erwachsenen hat *Umber* angestellt. (Es ist der einzige, den ich in der Literatur finden konnte.)

Versuch von *Umber*.

Ein Phosphaturiker und ein Gesunder wurden drei Tage bei möglichst kalkarmer Kost gehalten, mit Abgrenzung des Stuhles durch Carmin. Dann folgte eine zweite Abgrenzung nach drei Tagen. Am ersten Tage der zweiten Periode wurden 300 cm^3 Aqua calcis (= 0·39 *g* CaO) gegeben. Die Urin- und Kotmengen jeder Periode wurden vereinigt und auf Phosphorsäure, Kalk und Magnesia geprüft.

I. Periode (Ca-arm):

	Phosphaturiker:			Gesunde Kontrollperson:		
	Harn	Kot	Summe	Harn	Kot	Summe
P_2O_5	6·79	0·471	7·261	6·96	0·829	7·789
CaO	0·236	0·283	0·519	0·164	0·447	0·611
MgO	0·638	0·192	0·830	0·754	0·191	0·945

II. Periode (300 cm^3 Aqua calcis):

	Phosphaturiker:			Gesunde Kontrollperson:		
	Harn	Kot	Summe	Harn	Kot	Summe
P_2O_5	7·71	0·290	8·000	6·53	0·783	7·313
CaO	0·228	0·238	0·466	0·160	0·696	0·856
MgO	0·566	0·109	0·675	0·710	0·177	0·887

Beim Phosphaturiker verhält sich P_2O_5: CaO wie 29: 1; bei dem Gesunden wie 42: 1. Der Phosphaturiker hatte also eine im Verhältnis zu seiner Phosphorsäureausscheidung höhere Kalkausscheidung. Auf die vermehrte Kalkzufuhr in der zweiten Periode folgt beim Kranken nicht eine vermehrte Kalkausscheidung wie bei dem Gesunden. Der Phosphaturiker retiniert zunächst den Kalk, „der dann allmählich durch die Nieren abgeführt wird und so die höheren Kalkwerte im Urin, die Calcariurie, unterhält" (*Umber*)*. Nach *Umber* sind die Phosphatsedimente durch den im Verhältnis zur Phosphorsäure zu hohen Gehalt an Erdalkalien und eine zu geringe Acidität bedingt. Bei dem Patienten *Umbers* wurden 45·5, bzw. 48·8% des Gesamtkalkes im Harn ausgeschieden, bei den Gesunden 26·8, bzw. 18·65%. *Umber* sagt selbst, daß weitere Beobachtungen entscheiden müssen, ob in dieser Verteilung etwas Gesetzmäßiges liegt. Jedenfalls kommt auch beim Gesunden, bei klarem Harn, noch ein höherer Prozentsatz des Gesamtkalkes im Harn vor; der höchste Wert, den *Renwall* beobachtet hat, war 64%.

Dem Verhältnis P_2O_5: CaO im Harn des Phosphaturikers hat *G. Klemperer* besondere Beachtung gewidmet. In einigen seiner Fälle ist bei kalkreicher Kost (2 *l* Milch pro die) die Kalkmenge im Harn sehr groß; der Quotient P_2O_5: CaO schwankt von 4: 1 bis 37: 1, ist aber meistens klein. Doch ist zu bemerken, daß Kalkwerte in derselben Höhe und ebenso geringer Quotienten P_2O_5: CaO auch beim Normalen beobachtet sind. Ich habe die ausgezeichneten Selbstversuche von *Renwall*, der die Werte als P und Ca angibt, auf P_2O_5 und CaO umgerechnet, um einen leichteren Vergleich mit den Zahlen der klinischen Literatur zu ermöglichen. Jeder Wert gibt den Durchschnitt einer siebentägigen Versuchsperiode.

Versuch von *Renwall*.

Periode	P_2O_5 im Harn	CaO im Harn	P_2O_5: CaO
1.	2·926	0·647	4·52:1
2.	3·415	0·760	4·49:1
3.	3·810	0·710	5·36:1
4.	4·810	0·829	5·80:1
5.	4·590	0·776	5·90:1
6.	2·896	0·645	4·53:1
7.	3·350	0·459	7·28:1
8.	3·370	0·511	6·71:1

Sämtliche Harne waren klar.

In den Fällen von *Tobler* sank beim Phosphaturiker (Fall 2) der Quotient auf 3·7: 1 bei klarem Harn, während bei einem anderen Patienten (Fall 3) bei einem Verhältnis von 28: 1 der Harn stark getrübt war.

* Zu diesem Versuch ist zu bemerken, daß bei der Langsamkeit und Unregelmäßigkeit der Kalkausscheidung, besonders im Kot, dreitägige Versuchsperioden zur Entscheidung dieser Fragen zu kurz sind.

Einen wertvollen Beitrag zu dieser Frage liefert eine unter *G. Klemperers* Leitung ausgeführte Untersuchung von *J. v. Kittlitz*[56].

Ein Mann mit konstanter Phosphaturie schied im Harn aus:

CaO	P_2O_5	P_2O_5 : CaO
0·5335	2·55	4·8 : 1
0·5049	3·06	6·0 : 1

Nach einer Allgemeinbehandlung wurde der Harn klar entleert. Erst nach längerem Stehen trat eine Trübung ein. Jetzt waren die Ca- und P_2O_5-Werte folgende:

CaO	P_2O_5	P_2O_5 : CaO
0·4780	3·190	6·8 : 1
0·6765	3·960	5·8 : 1
0·5093	3·451	6·5 : 1

Leider finden sich keine Angaben über die Reaktion des Harns; aber in bezug auf den Calcium- und Phosphatgehalt verhält sich der Harn vor und nach der Besserung praktisch gleich; gegensätzlich aber in bezug auf das Auftreten des Sedimentes im frisch entleerten Harn.

Das Verhältnis P_2O_5 : CaO gibt also keine Erklärung für die Entstehung des Sedimentes bei der Phosphaturie. Die Reaktion muß in die Gleichung eingeführt werden, und das geschieht in erster Annäherung am einfachsten in der Weise, daß man das Verhältnis $\frac{\text{Monatriumphosphat} + \text{Dinatriumphosphat}}{\text{Dinatriumphosphat}}$: CaO in Rechnung stellt. Wie verhalten sich nun Gemische von wässeriger Mono- und Dinatriumphosphatlösungen bei gleichem P-Gehalt in bezug auf ihre Reaktion und bei Zusatz gleicher Mengen einer Calciumchloridlösung?

Es werden 6·7 *g* $NaH_2PO_4 + 1\,H_2O$ in 750 *cm*³ destilliertem Wasser gelöst und in einer gleichen Menge 17·22 *g* $Na_2HPO_4 + 12\,H_2O$. Jede Lösung enthält also 1·5 *g* P (durchschnittliche Tagesmengen im Harn). In 750 *cm*³ Wasser werden 1·58 *g* $CaCl_2$ gelöst = 0·80 *g* CaO (obere Grenze der täglichen Kalkausscheidungen im Harn) (Chlorcalciumlösung 1); in 750 *cm*³ Wasser werden 0·65 *g* $CaCl_2$ gelöst = 0·33 *g* CaO (untere Grenze der täglichen Kalkausscheidung im Harn) (Chlorcalciumlösung 2).

*cm*³ NaH_2PO_4-Lösung	*cm*³ Na_2HPO_4-Lösung	Reaktion gegen Lackmus	Wasserstoffionen-konzentration	5 *cm*³ Chlorcalcium-Lösung	
				Nr. I.	Nr. II.
4·5	0·5	sauer	$5 \cdot 10^{-6}$	Nach einigen Stund. Krystalle	
4·0	1·0	sauer	$2 \cdot 10^{-6}$	Nach 6 Minuten Krystalle	Opalescenz, bald Niederschlag
3·5	1·5	sauer	$1{\cdot}5 \cdot 10^{-6}$	mäß. Nd.	Nach einigen Min. ger. Bodensatz
3·0	2·0	sauer	$3 \cdot 10^{-7}$	,,	
2·5	2·5	amphoter	$4 \cdot 10^{-7}$	,,	Anfangs Opalescenz nach einigen Min. feinflockiger Nd.
2·0	3·0	alkalisch	—	,,	
1·5	3·5	alkalisch	—	,,	
1·0	4·0	alkalisch	—	,,	
0·5	4·5	alkalisch	—	,,	

Bei saurer Reaktion sind die Niederschläge ganz krystallisiert, bei stärker alkalischer amorph, bei amphoterer gemischt.

Also in wässeriger Lösung auch bei saurer Reaktion tritt in den Konzentrationen, in denen Phosphat und Ca im Harn ausgeschieden werden, Niederschlagsbildung ein, und dazu stimmen auch die Beobachtungen, daß Phosphaturie bei schwachsaurer Reaktion vorkommt.

In folgenden Fällen ließ sich mit Sicherheit feststellen, daß Niederschläge von Calciumphosphat im Harn bei saurer Reaktion eintreten und bestehen können.

Pat. K. wies die Symptome einer orthostatischen Albuminurie auf, die in wenigen Tagen abklang. Zur Zeit dieser Untersuchungen war der Harn eiweißfrei. Der Mischharn von 24 Stunden war gegen Lackmus sauer und enthielt stets ein reichliches Sediment von phosphorsaurem Kalk. An der Oberfläche des Harns waren Krystalle vorhanden, jedoch kein irisierendes, Falten werfendes Häutchen. An einigen Tagen wurden die stündlichen Harnmengen gesondert aufgefangen und in ihnen die Ionenacidität nach dem Verfahren von *Henderson* bestimmt. Es zeigte sich, daß bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 5×10^{-7} (gegen Lackmus amphoter) Phosphatniederschläge häufig vorkamen, aber auch in Harnen von erheblich größerer Acidität. So wurden in einer Harnportion, deren Wasserstoffionenkonzentration zwischen $2—5 \times 10^{-6}$ lag (gegen Lackmus stark sauer), sehr schöne Rosetten von phosphorsaurem Kalk gefunden.

Pat. M., aufgenommen wegen Phosphaturie (Diagnose nach einer einzelnen Harnportion), hatte einen sauren Mischharn, in dem aber gelegentlich Phosphatniederschläge auftraten. Ein schillerndes Häutchen war nicht vorhanden. Hier konnte noch bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 1×10^{-6} (gegen Lackmus sauer) ein Sediment von phosphorsaurem Kalk beobachtet werden.

Folgende Tabelle veranschaulicht das Verhalten des Harns eines dritten Patienten in bezug auf Sediment, Häutchenbildung, Reaktion, Titrations- und Ionenacidität.

Datum	Sediment	Häutchen	Reaktion gegen Lackmus	Titrationen-acidität	Ionen-acidität
12. Dez.	amorph	+	alkalisch	+ 3·00	—
13. „	„	—	schwachsauer	+ 23·00	$5 \cdot 10^{-7}$
14. „	„	—	sauer	+ 23·25	$1 \cdot 10^{-6}$
15. „	—	—	„	+ 35·2	$5 \cdot 10^{-6}$

Wir müssen also, da die Konzentrationen und die Reaktion die Löslichkeit nicht erklären, die Besonderheiten des Harns als kolloidalen Systems berücksichtigen, um zu einem Verständnis der Sedimentbildung zu kommen.

Es ist bereits das schillernde Häutchen erwähnt worden, das sich im alkalisch secernierten Harn rasch auf der Oberfläche bildet. Es handelt sich hier um eine Oberflächenerscheinung; die Oberfläche ist der Sitz einer Energie.

Oberflächenenergie = Oberflächenspannung × Oberfläche.

Derjenige Zustand einer Lösung ist der stabilste, der mit minimaler Oberflächenenergie verbunden ist. Sind in einer Lösung Stoffe, die die Oberflächenspannung herabsetzen, so werden sie sich in der Oberfläche anreichern und dadurch die Oberflächenenergie erniedrigen. Diese „oberflächenaktiven“ Stoffe sind schon in sehr kleinen Mengen wirksam, weil auch eine kleine

Menge in der dünnen Oberflächenschicht eine ausreichende Konzentration erlangen kann. Es ist in den einleitenden Bemerkungen erwähnt worden, daß hydrophile Kolloide die Oberflächenspannung ihres Lösungsmittels stark erniedrigen können. Die echten Kolloide sind aber nicht die einzigen Stoffe, die so wirken; Fettsäuren, ihre Salze, gewisse Farbstoffe, tun dasselbe, während Salze anorganischer Säuren sich nicht in der Oberfläche anreichern. Zu einem festen Oberflächenhäutchen können aber im allgemeinen nur kolloidal gelöste Stoffe führen, die die Neigung haben, spontan und schneller bei hoher Konzentration in den festen (Gel-Zustand) überzugehen. Wohlbekannte Vorgänge dieser Art sind das Absetzen von Fibrin an einem Holzstab beim Schlagen des Blutes und die Bildung der Eiweißhäutchen um die Fettkügelchen der Milch. *W. Ramsden*[57] hat eine große Reihe von Stoffen auf ihre Eigenschaft, Häutchen zu bilden, untersucht. Für uns ist es interessant zu wissen, daß außer den Eiweiß- und Gelatinelösungen Peptone, Natriumoleat und -palmitat (sog. Semikolloide), Saponin und gallensaure Salze zu diesen Stoffen gehören. *W. H. Metcalf*[58] hat gezeigt, wie außerordentlich geringe Mengen Pepton zur Entstehung der Oberflächenhaut ausreichend sind. Ein Häutchen entsteht noch, wenn man $4 \cdot 10^{-7}\,g$ pro Quadratzentimeter Oberfläche der Lösung zusetzt. Ein Peptonhäutchen hat eine minimale Dicke von $3 \cdot 10^{-6}\,mm$.

Diese Feststellungen gelten auch für den Harn. *Billard*[59] und seine Mitarbeiter haben gefunden, daß ikterischer Harn und Harn von Pflanzenfressern eine sehr geringe Oberflächenspannung hat, also Stoffe enthält, die die Spannung vermindern. Auch der Harn von Pflanzenfressern bildet Oberflächenhäutchen, ist überhaupt in dieser Beziehung identisch mit dem Harn bei Phosphaturie.

Der Stoff, der im Harn bei Phosphaturie die Oberflächenspannung erniedrigt und an der Oberfläche gerinnt, ist in Äther (und Petroläther) löslich. Wenn man einen Harn, der klar entleert wird und von dem man glaubt oder hofft, daß er ein Häutchen in kurzer Zeit bekommen werde, mit Äther ausschüttelt, dann den ausgeätherten Harn und den unbehandelten ruhig stehen läßt, so tritt nur in dem letzteren die Häutchenbildung auf. Bei diesem Verfahren kann man aber mitunter sehen, daß der Harn während oder schnell nach der Ausätherung die Phosphattrübung bekommt, die bei dem unbehandelten erst später (gleichzeitig mit oder kurz nach der Häutchenbildung) einsetzt.

Der wirksame Stoff bei der Phosphaturie ist also ätherlöslich. In einem sauer entleerten Harn kann man nach Alkalisierung eine solche Häutchenbildung nicht hervorrufen. Ob der ätherlösliche Körper nur in den alkalischen Harn übergeht oder im sauern bald zerstört wird, ist unklar. Im alkalisch entleerten Harn habe ich nach starkem Ansäuern das Ausbleiben der Häutchenbildung beobachtet; daß Essigsäure das Häutchen langsam zerstört, ist bereits oben bemerkt. Chemisch ist der Körper bei der außerordentlich kleinen Menge bisher nicht zu fassen gewesen. Von ätherlöslichen Biokolloiden kommen nur Lipoide (Phosphatide, Cholesterine, Cerebroside und Seifen) in Betracht[60].

Im alkalischen Harn wirkt dieser Stoff zweifellos als Schutzkolloid. Durch seine Anreicherung und Verfestigung in der Oberfläche oder durch Ausätherung wird er der Lösung entzogen, so daß die Gesetze der wässerigen Löslichkeit in Kraft treten können. Der Harn bei Phosphaturie ist nach der Sedimentbildung an Kolloiden, die die kolloidale Goldlösung schützen, außerordentlich arm. Ob dieser Kolloidentziehung in die Oberfläche noch eine Ausflockung der Kolloide parallel geht, wie wir sie später bei der Uraturie treffen werden, wissen wir nicht.

Wenden wir uns der Frage nach dem Wesen der Phosphaturie zu, so müssen wir mit *Minkowski*[49] den Ursprung der Affektion in die Niere verlegen. *Minkowski* sagt: „Die Zusammensetzung des Harns wird unzweifelhaft durch die besonderen Vorgänge in den secernierenden Elementen der Niere bestimmt, und es ist nicht ausgeschlossen, daß die selektive Tätigkeit des Nierenfilters durch krankhafte Veränderungen desselben so beeinflußt werden könnte, daß eine Verringerung der Säureausscheidung oder eine Steigerung der Alkaliausfuhr zu stande kommt.“ Und weiter: „Die Tätigkeit der Nierenzellen steht ferner unzweifelhaft unter dem Einfluß des Nervensystems, und es ist von vornherein auch nicht unmöglich, daß nervöse Einflüsse auf die Acidität des Harns einwirken und durch Herabsetzung derselben zur Phosphaturie führen könnten.“ Nach *Minkowski* ist die Phosphaturie eine Sekretionsneurose der Niere.

Daß Einflüsse unbekannten, vielleicht nervösen Ursprungs die Harnreaktion markant verändern, lehren folgende Beobachtungen:

1. Ein Patient mit orthostatischer Albuminurie wurde bei konstanter Kost und ganz dosierter Flüssigkeitszufuhr untersucht. Der Tagesharn war bei aufrechter Körperhaltung eiweißhaltig, sehr stark sauer und setzte rasch ein Sediment von Harnsäure und Calciumoxalat ab. Bei Bettruhe war der Tagesharn eiweißfrei, neutral oder gegen Lackmus alkalisch.

2. Ein neuropathischer Mann litt an anfallsweise auftretenden Schmerzen im Rücken in der Gegend der Nieren, die den Eindruck von Steinkoliken machten. In diesen Anfällen entleerte er einen alkalischen Harn mit starkem Phosphatsediment und irisierendem Häutchen. Für eine Konkrementbildung ergaben sich weder aus der Untersuchung des Harns noch aus dem Röntgenbilde Anhaltspunkte. Der Patient fühlte an allgemeiner Unruhe die Anfälle kommen; er wurde angewiesen, beim Herannahen des Anfalles und unmittelbar nach demselben die Blase zu entleeren; die Harnportionen wurden gesondert aufgefangen. Der Harn vor dem Anfall war neutral; er enthielt große Krystalle von Harnsäure und Calciumoxalat. Der während des Anfalles produzierte Harn war stark alkalisch. Er enthielt ein reichliches Phosphatsediment; in dem irisierenden Häutchen waren sehr schöne Krystalle von Magnesiumammoniumphosphat. Beim Erhitzen des Harns entwich viel Ammoniak. Der einige Zeit nach dem Anfall entleerte Harn war dunkel, sauer und ohne Sediment.

Wenn ein Mensch bei normaler Kost dauernd einen alkalischen Harn secerniert, so versagt seine Niere in der wichtigen Funktion der Säureausscheidung und der damit verbundenen Zurückhaltung von fixem Alkali. Er erleidet also einen Alkaliverlust, dessen Größe sich ungefähr abschätzen läßt. Nach *Henderson*[61] entspricht die Menge Natronlauge, die man einem Harn zusetzen muß, um die Reaktion des Blutes zu erreichen, dem Alkali, das durch

die saure Reaktion des Harns dem Körper erhalten bleibt. Eine Lösung von Mononatriumphosphat, die 1:5 *g* P in 1500 cm^3 enthält, braucht, nach der Methode von *Henderson* mit Neutralrot als Indikator titriert, 750 $cm^3 \frac{n}{10}$ NaOH = 1·74 *g* Na^+. Es würde also, wenn im Blute nur Dinatriumphosphat und im Harn nur Mononatriumphosphat wäre, eine dieser Menge Na äquivalente Menge Alkali dem Körper erhalten bleiben. Nun geht allerdings die Sekretion des Phosphats nicht in dieser extremen Weise vor sich; aber auch die Harnsäure spart als schwache Säure bei saurem Harn Alkali, und in den alkalischen Harn geht Alkalibicarbonat über, so daß hier ein erheblicher Verlust an Alkalien und alkalischen Erden entstehen kann. Die Folge einer derartigen Sekretionsstörung muß sein, daß mehr Erdalkalien im Harn und weniger im Kot ausgeschieden werden als unter normalen Verhältnissen. Daß das so ist, geht aus den Beobachtungen von *Soetbeer*, *Tobler* u. a. hervor. In dieser Beziehung verhält sich der Harn des Phosphaturikers so wie bei diabetischer Acidose. *D. Gerhardt* und *Schlesinger*[62] haben festgestellt, daß hier die Ausscheidung des Ca durch die Nieren auf Kosten der Darmausscheidung gesteigert ist. Bei der Ausscheidung im Harn braucht das Ca weniger Phosphorsäure als bei der Ausscheidung in den Darm. Als zweifach saures Salz $[Ca(H_2PO\ )_2]$ nimmt ein Ca zwei Phosphorsäuremoleküle mit; beim einfach sauren Salz $[Ca_2(HPO_4)_2]$ kommt auf ein Ca ein Phosphat, während das tertiäre Phosphat des Kotes $[Ca_3(PO_4)_2]$ mit drei Ca nur zwei Phosphate bindet. Dazu kommt noch, daß ein Teil des Ca, das im Darm mit Fettsäuren gebunden ist, für die Eliminierung anderer Säureionen quantitativ gewonnen werden kann, wenn die Säuren intermediär verbrannt werden. Beim Phosphaturiker und beim acidotischen Diabetiker wird im Magen und im oberen Teil des Dünndarmes eine stärkere Kalkresorption stattfinden wegen der Hyperchlorhydrie; da die Niere, um dem Organismus das Alkali zu erhalten, andere Kationen braucht, wird ein größerer Teil des Ca im Harn erscheinen. Ob der Kalk des Dickdarmes als Reserve dienen kann, wird von der Resorptionsmöglichkeit abhängen, die wohl im wesentlichen durch die Art der Reaktion bedingt ist. Es ist klar, daß wir für die Erklärung der gesteigerten Kalkausscheidung durch die Nieren und der verminderten Kalkausscheidung durch den Darm weder einen Dickdarmkatarrh mit seiner hypothetischen Störung der Kalkelimination (*Soetbeer*) brauchen doch eine gesteigerte „Kalkavidität" der Nieren (*G. Klemperer*), sondern daß die Auffassung der Sekretionsstörung nach dem Prinzip des allgemeinen Ionengleichgewichts die Erscheinung zwanglos erklärt.

Wo bleibt aber die intermediär gebildete Säure, wenn das Phosphat, einer der Hauptträger der Wasserstoffionenausscheidung, seine Funktion nicht erfüllt? Es ist sehr wohl möglich, daß hier zur Erhaltung der Neutralität der Magen eintritt, der ja auch bei diabetischer Acidose einen Saft von stärkerem Säuregrad secerniert (*v. Noorden*[63]), daß also Hyperacidität und Phosphaturie auch in dem umgekehrten Verhältnis von Ursache und Wirkung stehen

können als man gewöhnlich annimmt. Und endlich ist es möglich, daß, wie bei der Acidose, der Organismus seinen Alkaliverlust durch eine gesteigerte Ammoniakbildung zu vermeiden sucht. *Moraczewski*[64] hat bei Patienten mit Phosphaturie eine Erhöhung der Ammoniakausscheidung beobachtet. Da in seinen Fällen Erscheinungen von Cystitis vorhanden waren, so sind seine Befunde nicht eindeutig. Ich habe erst in wenigen Fällen von Phosphaturie, bei denen keine katarrhalischen Erscheinungen in den Harnwegen bestanden, vereinzelte Untersuchungen ausführen können:

1. Pat. W.

Harnmenge	Gesamt-N	$NH_3 = N$	In 100 N sind NH_3-N	Harnreaktion
1610	11·58	0·668	5·77	alkalisch
2140	16·50	0·643	3·89	,,

2. Pat. H. Alkalischer Harn mit sehr reichlichem Sediment von Tripelphosphaten. Entzündliche Erscheinungen von seiten der Harnorgane sind nicht vorhanden. Der Harn wird in Chloroform aufgefangen.

Harnmenge	Gesamt-N	NH_3-N	In 10 N sind NH_3-N
960	7·14	1·200	16·80
660	6·20	0·666	10·74

3. Einzelne Harnportionen von einer für Phosphaturie typischen Beschaffenheit.

	% Gesamt-N	% NH_2-N	In 100 N sind NH_3-N
a)	0·693	0·1103	15·91
b)	0·888	0·0338	3·80
c)	0·702	0·0157	2·23
d)	0·651	0·0232	3·57
e)	0·2958	0·0049	1·67
f)	0·610	0·0135	2·22

Die Untersuchungen an einzelnen Harnportionen gestatten noch weniger einen sicheren Schluß als die spärlichen Beobachtungen am Tagesharn. Eine endgültige Antwort werden erst umfangreiche Versuche geben, die die gesamte Säuren- und Basenausscheidung im Harn und Kot berücksichtigen.

Aus den bisher vorliegenden Zahlen läßt sich aber ersehen, daß manche Phosphaturiker eine Ammoniakmenge und einen $\frac{NH_3—N}{N}$-Quotienten hatten, die für die alkalische Reaktion des Harns auffallend hoch sind. In diesem Punkte der Ammoniakausscheidung verhält sich der Harn des Phosphaturikers ganz anders als der Harn des vegetabilisch Lebenden, bei dem die Ammoniakausscheidung außerordentlich klein ist. Es gehen also beim Phosphaturiker die intermediäre Säurebildung und ihre Neutralisierung durch Ammoniak in derselben Weise vor sich wie beim gesunden Omnivoren. In diesem Verhalten darf eine Sütze für die Auffassung gesehen werden, daß die Störung, die der Phosphaturie zu grunde liegt, in der Niere wirkt. Daß

es sich dabei um eine Funktionsschädigung handelt, die nur einen einzigen auszuscheidenden Stoff betrifft, ist kein Novum. Wir finden ganz analoge Verhältnisse beim Diabetes insipidus, wo nur die Konzentrierung des Chlorions eine ungenügende sein kann, bei der Gicht, bei der nur die Harnsäure retiniert wird, und bei der Nephritis, wo die Ausscheidung des Kochsalzes oder des Harnstoffes insuffizient sein kann.

Die Funktion der gesunden und kranken Niere kann erst durch Auflösung in zahlreiche Partiarfunktionen dem Verständnis nähergerückt werden.

Wenn, wie aus dem bisher vorliegenden Material geschlossen werden darf, die Phosphaturie in einer Störung der Säureeliminierung und der Erhaltung des Alkalibestandes beruht, so wird eine Rückwirkung auf verschiedene Organe und Organsysteme wohl eintreten können.

Wir wissen aus einer großen Zahl von Beobachtungen der verschiedensten Art, daß die richtige Salzmenge und Salzmischung für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge, insbesondere auch für die Funktionen von Nerv und Muskel von der größten Bedeutung ist. Angesichts des Zusammenhanges, den die Phosphaturie mit nervösen Erscheinungen hat, und der, wenn auch spärlichen Beobachtungen, daß Phosphaturiker Kalk retinieren, also vielleicht einen Verlust zu decken haben, liegt die Versuchung nahe, die Störungen der Salzausscheidung bei der Phosphaturie mit dem nervösen Syndrom in eine Beziehung zu bringen.

Die Behandlung der Phosphaturie

muß dahin zielen, den Harn sauer zu machen. *Minkowski* empfiehlt Darreichung von anorganischen oder organischen Säuren (Salzsäure, Salicylsäure). Aber Erfolge sind damit nicht erzielt worden. Über den Wert des Urotropins, das den Harn sauer machen kann, herrscht keine Einigkeit. Einen neuen Weg hat *Umber*[65] beschritten, der empfiehlt, durch Atropin (½ bis 3 *mg* pro die) die Acidität des Magens herabzusetzen. In diesen Dosen bewirkt Atropin eine Erhöhung der Titrationsacidität des Harns, da sich eben Magen und Nieren in der Eliminierung der Säuren ergänzen. Von dieser Therapie hat *Umber* gute Erfolge gesehen. *Klemperer* empfiehlt kleine Mengen Sublimat und Oxalsäure; die Vorstellungen, von denen er ausgeht, sind nicht haltbar; wenn mit diesem Mittel etwas zu erreichen ist, so handelt es sich wohl um eine Beeinflussung der Nierensekretion. Eigentümlicherweise findet sich in der Literatur keine Mitteilung über Versuche mit den Mitteln, die auf die Nierenzellen energisch wirken. Da die Diuretica (Diuretin, Theocin) die Wasser- und Kalksekretion erhöhen, so ist es sehr wohl möglich, daß sie auch die Säurekonzentration steigern.

Moraczewski bemerkt, daß Patienten mit Phosphaturie häufig solche Mittel suchen, die den Harn alkalisch machen. „Es ist oft von chemisch gebildeten Leuten diese Beobachtung gemacht worden, und man hört dann gewöhnlich von einer paradoxen Therapie.“ Bei einer Behandlung der Phosphaturie mit Alkalien wird natürlich durch die stärkere alkalische Reaktion

des Harns die Löslichkeit der Erdalkalien kleiner werden. Dieser unerwünschten Folge gegenüber steht aber die wichtige und günstige, daß die Resorption des Kalks verhindert und seine Ausscheidung in den Harn kleiner, in den Darm größer wird. Außerdem wird dem Organismus die bei der Phosphaturie nicht erfolgende Entsäuerung durch die Nieren sehr erleichtert und eine große Menge Kation zur Verfügung gestellt, so daß er nicht in Gefahr kommt, seine Salzbestände anzugreifen. Von diesen Gesichtspunkten aus dürfte in geeigneten Fällen ein Versuch mit Alkalien von Interesse sein.

v. Noorden[41] empfiehlt, die Patienten so wenig als möglich trinken zu lassen, da starke Harnflut auch beim Gesunden mit einer Alkalescenzverminderung des Harns einhergeht. *v. Noorden* hält Muskelarbeit für nützlich, da in einem Falle an einem Arbeitstag die Acidität des Harns um 34% höher lag als an den Ruhetagen.

Die zweite Forderung der Therapie ist, die Kalkzufuhr und Resorption möglichst zu verringern. Die Kalkzufuhr kann durch eine geeignete Diät geregelt werden. Fleisch, Brot und Hülsenfrüchte sind kalkarm und sollen den Hauptbestandteil der Kost bilden. Grüne Gemüse, Wurzeln und Beeren haben einen höheren Kalkgehalt und müssen an Menge zurücktreten. Eier und Milch sind sehr kalkreich und gänzlich zu vermeiden. Neben diesen Verordnungen muß eine Allgemeinbehandlung der nervösen Erscheinungen gemacht werden. Mittel, die den Harn in seinem Kolloidzustand so beeinflussen, daß die Schutzwirkung zunimmt, haben wir nicht.

II. Die Oxalurie.

Unter Oxalurie versteht man das Vorhandensein von Calciumoxalatkrystallen im frisch entleerten Harn.

Prout[66], *Golding-Bird*[67] und *Cantani*[68] haben in der Oxalurie ein besonderes Krankheitsbild gesehen und eine Fülle von Symptomen angegeben, die für diese Krankheit charakteristisch sein sollen. Diese Symptome, die aufzuzählen nicht nötig ist, umfassen alle Kennzeichen der Neurasthenie. Das Krankheitsbild der Oxalurie findet mit Recht keine Anerkennung mehr. Richtig ist, daß Neurastheniker oft Krystalle von Calciumoxalat mit dem Harn ausscheiden; aber das gleiche treffen wir bei völlig Gesunden. Die Anwesenheit dieser Krystalle kann Schmerzen und Brennen in der Blasengegend und besonders beim Urinieren, gelegentlich sogar Harnverhaltung erzeugen. Die scharfen Krystalle können die Schleimhaut der Harnwege reizen und verletzen und können zur Entstehung von Oxalatkonkrementen führen. Hierin allein liegt die klinische Bedeutung der Oxalurie.

Das Calciumoxalat tritt im Harn gewöhnlich in der Form tetragonaler Oktaeder (Briefkuverte) auf (Tafel XIV, 1). Die Krystalle sind farblos; nur im ikterischen Harn können sie eine gelbe bis gelbbraune Farbe annehmen. Die Größe der Krystalle ist eine sehr wechselnde; die Seitenlänge schwankt nach *Fürbringer*[69] von 0·003 bis 0·15 *mm*. Bei ganz großen Krystallen habe ich eine Abstumpfung und Querriefung der Pyramidenkanten wiederholt beobachtet.

Fürbringer hat Formen beobachtet, in denen die Kanten der Grundfläche stumpf waren, so daß es zu Säulen mit pyramidalen Endflächen kam.

Die Kanten der Grundflächen können gebogene oder gebrochene Linien darstellen. Die Mannigfaltigkeit der Form, die durch diese Variationen der tetragonalen Oktaederform herbeigeführt wird, wird noch dadurch vergrößert, daß der oxalsaure Kalk auch in sphärischer Form auftritt. Er kann in Kugeln auskrystallisieren, die konzentrisch geschichtet und radiär gestreift sein können. Die Kugeln schnüren sich ein und ziehen sich in die Länge, so daß Biskuit-, Sanduhr- und Hantelform (die Dumbbells der Engländer) entstehen. (Tafel XIV, 2.)

Die Bildungen der Krystalle von Calciumoxalat treten im alkalischen, neutralen und sauren Harn auf. Obgleich die Entstehung des Sedimentes in weiten Grenzen unabhängig ist von dem Oxalatgehalt des Harns, ist es doch notwendig, die Quellen der Oxalsäure unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen kennen zu lernen.

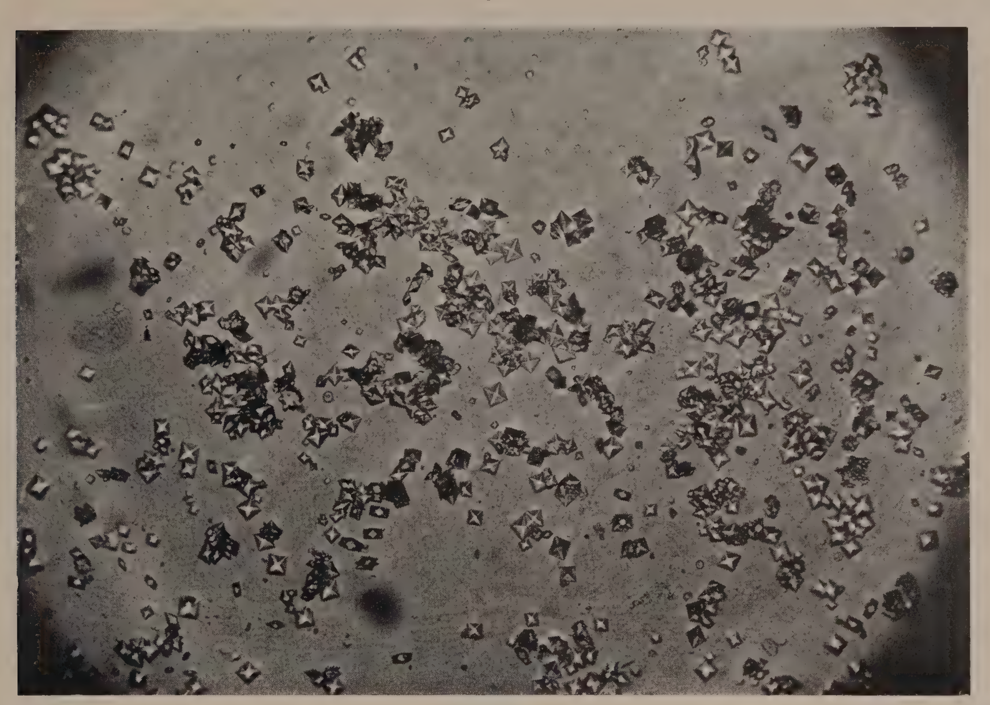
1. Die Physiologie des Oxalsäurestoffwechsels.

Der normale Harn des Menschen enthält Oxalsäure in sehr kleinen Mengen, nach *Fürbringer* 20, nach *Dunlop*[70] 17, nach *Autenrieth* und *Barth*[71] 15 *mg* pro die bei gewöhnlicher Ernährung. Trotz dieser kleinen Mengen ist die Anwesenheit der Oxalsäure im Harn schon früh an den typischen Krystallen erkannt worden. Man begnügte sich früher, die Menge der Oxalsäure aus der Zahl der Krystalle oder dem Volumen des Sediments zu schätzen. Alle Arbeiten, die sich mit dieser Methode begnügen, haben nur noch einen historischen Wert.

Die Oxalsäure des Harns stammt sicher zu einem Teil aus der Nahrung (exogene Oxalsäure). Im Pflanzenreich ist oxalsaurer Kalk [$Ca(COO)_2$] und saures oxalsaures Kalium weit verbreitet; besonders in grünen, jungen Pflanzen wird der oxalsaure Kalk als Stoffwechselendprodukt in Oktaedern oder Drusen oder in Form langer Spieße, der sog. Raphiden, abgelagert, die eine Schutzwaffe gegen die Vernichtung durch Schnecken darstellen[72]. Auch tierische Organe enthalten kleine Mengen Oxalsäure.

Die Resorption des Oxalats im Verdauungskanal hängt von der Löslichkeit ab. Der überwiegende Teil der Oxalsäure in Vegetabilien ist in der Form der unlöslichen Kalksalze vorhanden, deren Löslichkeit durch salzsaure Reaktion erhöht wird. Die Acidität des Magensaftes ist zweifellos von großem Einfluß. Nach den Untersuchungen von *Dunlop, Mohr* und *Salomon*[73] kann durch Darreichung von Salzsäure die Ausscheidung der Oxalsäure im Harn gesteigert, durch Alkaligaben verringert werden. Die Menge der Oxalsäure im Harn bei vegetabilischer Nahrung wird dadurch eine sehr wechselnde Größe. Es ist aber zu beachten, daß auch bei Darreichung eines löslichen Oxalats nur ein kleiner Teil im Harn ausgeschieden wird. *G. Klemperer*[74] fand, daß von 100 *mg* Oxalsäure 15 *mg* im Harn, 10 *mg* im Kot ausgeschieden werden, während der Rest nicht zu finden ist und vermutlich im Darm

Fig. 1.



Oxalsaurer Kalk.

Fig. 2.



Oxalsaurer Kalk (Oktaederform, Sterne, Kugelformen).

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



durch Bakterien zerstört wird. Die Resorption der löslichen Oxalate hängt auch von der Menge des gleichzeitig anwesenden Calciums ab. Und so erscheint es nicht wunderbar, daß über die Resorption und Ausscheidung der aus der Nahrung stammenden Oxalsäure die widersprechendsten Befunde gemacht worden sind. So fand *Abeles*[75], daß nach Aufnahme von Spinat mit 140 *mg* Oxalsäure nichts davon im Harn erschien; auch *Lommel*[76] beobachtete, daß bei oxalsäurereicher Kost nicht wesentlich mehr im Harn ausgeschieden wurde, als bei oxalsäurefreier. Von vielen Untersuchern ist aber unzweifelhaft gesehen worden, daß die Oxalsäure der Nahrung zu einem Teil im Harn erscheint. Bei diesen großen Differenzen ist es vielleicht nötig, mehr wie bisher die Frage zu erörtern, ob es sich hier nur um Unterschiede in der Resorption oder auch um Unterschiede in der Excretion handelt, und ob die Nieren für die resorbierte Oxalsäure die einzige Ausscheidungsstätte sind. Ob Oxalsäure in den Darm ausgeschieden wird, ist nicht bekannt und wird sich auch nur schwer entscheiden lassen. *Salkowski*[77] hat aber in Rindergalle Oxalsäure gefunden, und zwar 21·65 *mg* pro Liter im Mittel. Wenn sich die Galle des Menschen ebenso verhält, so hätten wir hier eine Ausscheidung, deren Höhe die im Harn leicht übertreffen kann*.

Die Entscheidung der Frage nach dem Orte der Oxalsäureeliminierung ist auch darum wichtig, weil es nötig ist zu wissen, ob die resorbierte Oxalsäure zum Teil verbrannt werden kann oder unverändert den Körper verläßt. *Gaglio*[78] fand, daß ein Hahn injizierte Oxalsäure vollständig ausschied; *Klemperer* und *Tritschler*[79] haben das gleiche für den Menschen festgestellt. Demgegenüber kommt der Befund von *Autenrieth* und *Barth*, daß Kaninchen 1 *g* Oxalsäure vom Magen und Darm aus resorbieren und zerstören, nicht in Betracht, zumal *Stradomsky*[80] und *Klemperer* und *Tritschler* gezeigt haben, daß faulendes Fleisch und menschliche Faeces bei Bruttemperatur 88 bis 96% der zugesetzten Oxalsäure zerstören. *Pohl*[81, 82] und *Faust*[83] haben mit Sicherheit nachgewiesen, daß die injizierte Oxalsäure im Harn erscheint, und wir dürfen aus diesen Untersuchungen den endgültigen Schluß ziehen, daß die resorbierte Oxalsäure nicht angreifbar ist.

Zu der in den Nahrungsmitteln enthaltenen Oxalsäure kommt als weitere exogene Quelle noch die hinzu, die sich beim Abbau anderer Bestandteile der Nahrung bilden kann. Dieser Teil entsteht auf die gleiche Weise wie die Oxalsäure, die der Organismus im Stoffwechsel selbst bildet, und soll darum mit der endogenen Oxalsäure zusammen besprochen werden.

Zuerst hat unter Leitung von *Salkowski Auerbach*[84] festgestellt, daß Hunde bei Fütterung mit Fleisch und Fett, also oxalsäurefreier Nahrung, Oxalat ausschieden. Diesen Befund hat *W. Mills*[85] bestätigt. Sodann hat *Lüthje*[86] beobachtet, daß ein Hund vom 12. bis 16. Hungertag noch durchschnittlich 9 *mg* Oxalsäure im Harn ausscheidet, und daß auch beim

* In einer kleinen Menge der Leiche entnommener menschlicher Galle haben wir keine Oxalsäure finden können.

Menschen bei ausschließlicher Ernährung mit Milch und Zucker noch am 11. Tage dieser Kost mit Sicherheit Oxalsäure zu finden ist. Den gleichen Befund haben *Mohr* und *Salomon* gemacht. Damit ist bewiesen, daß die Oxalsäure ein normales Stoffwechselprodukt ist, und es entstand die Frage, aus welchen Stoffen sie sich bildet.

Die Erfahrung, daß bei Pflanzen und bei Mikroorganismen die Oxalsäure ein Produkt des Zuckers ist, hat dazu geführt, auch beim Tier und Menschen die Kohlehydrate als die Muttersubstanz der Oxalsäure anzusprechen. Es herrscht wohl jetzt darüber Einstimmigkeit, daß ein solcher Zusammenhang nicht besteht. Nur *P. Mayer*[87] meint, daß Oxalsäure aus Glykuronsäure hervorgeht. Wenn das so ist, so dürfte diese Art der Oxalsäurebildung praktisch ohne Bedeutung sein. *Minkowski*[88] weist mit Recht darauf hin, daß vielleicht im Darm durch Mikroorganismen aus Zucker Oxalsäure entstehen könnte.

Auch die Fette sind keine Oxalsäurebildner. Schon seit langer Zeit hat man die Nucleoproteide als das Ausgangsmaterial der Oxalsäure betrachtet. Harnsäure geht im Reagensglas bei Behandlung mit oxydierenden Mitteln (Permanganat, Eisenchlorid) leicht in Oxalsäure über. *Frerichs* und *Wöhler*[89] haben nach Darreichung von harnsaurem Ammonium eine Steigerung der Oxalsäureausscheidung gesehen; aber spätere, mit exakten Methoden durchgeführte Untersuchungen haben diesen Befund nicht bestätigen können. *Lommel* hat nach Zuführung großer Mengen Kalbsthymus einige Male eine Steigerung der Oxalsäureausscheidung beobachtet. Aber *Lüthje, Mohr* und *Salomon* haben diesen Befund nicht erhoben. Zudem hat *Cipollina*[90] in der Kalbsthymus 11·5 bis 25·4 *mg* Oxalsäure pro Kilogramm gefunden, und da *Lommel* seinen Versuchspersonen 1500 *g* Bries zugeführt hat, so ist diese präformierte Oxalsäure ausreichend, eine Steigerung von 30 *mg* (Maximum der von *Lommel* beobachteten) zu erklären. Es gibt keinen Befund, der zwingt, die Oxalsäure als ein Produkt des Nucleoproteidstoffwechsels anzusehen.

Die Oxalsäureausscheidung hat, wie *Lommel* festgestellt hat, keine Beziehung zum Eiweißstoffwechsel. Sie erfährt aber eine deutliche Steigerung nach Zuführung von Leim und leimgebenden Geweben (*Lommel, Mohr* und *Salomon*). *Klemperer* und *Tritschler* haben aus ihren Versuchen geschlossen, daß es im Leim das Glykokoll, NH_2CH_2COOH, ist, das Oxalsäure bildet. Nach den Untersuchungen von *E. Fischer* und *Levene* und *Beatty* besteht der Leim zu 16·5—19·25 % aus Glykokoll. Glykokoll findet sich zwar auch in anderen Stickstoffquellen der Nahrung — so enthalten 100 *g* Hühnereiweiß 3·15 *g*, 100 *g* Syntonin aus Rindfleisch 0·5 *g* — aber diese Mengen sind so gering, daß sie im Stoffwechselversuch keinen Ausschlag geben. *Satta* und *Gastaldi*[90a] haben im Gegensatz zu *Klemperer* und *Tritschler* beim Hunde nach Glykokolldarreichung keine Steigerung der Oxalsäureausscheidung gefunden.

Den gleichen negativen Befund haben wir auch am Menschen erhoben. Herr *W. Thörner* hat an 5 Individuen sechsmal Glykokoll in Mengen von 2—5 *g* verfüttert und in keinem Falle eine Steigerung der Oxalsäureaus-

scheidung gesehen. Die Wirkung des Leimes selbst können wir bestätigen. 40 *g* Gelatine bewirkte zweimal eine erhebliche, einmal eine geringe Erhöhung der Oxalatmenge im Harn, während 20 *g* Gelatine (1 Versuch) keinen Ausschlag gaben.

Bereits vor langer Zeit hat *Kühne*[91] die Vermutung ausgesprochen, daß Kreatin

$$HN{-}C\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown N(CH_3)\,.\,CH_2\,.\,COOH\end{matrix}$$

in Oxalsäure übergeht. Diese Vermutung haben *Klemperer* und *Tritschler* in ihren Untersuchungen bestätigt gefunden. Das Kreatin kommt in Muskeln der Vertebraten in wechselnder Menge vor, in größter bei Vögeln. Nach *Monari*[92] erfährt es eine Vermehrung durch Arbeit. Wenn die Beobachtung von *Klemperer* und *Tritschler* richtig ist — die Befunde von *G. Meißner*[93] und *C. Voit*[94], daß Kreatin, einem Tiere gegeben, in seiner ganzen Menge im Harn erscheint, stehen mit ihr im Widerspruch —, so wird es nötig sein, den Einfluß von Bouillon, Fleischextrakt und gebratenen, während einer Muskelarbeit getöteten Vögeln (Rebhühnern) auf die Oxalsäureausscheidung zu beachten.

Einen derartigen Versuch hat Herr *W. Thörner* an sich selbst gemacht. Er hat in 2 Tagen 7 Rebhühner gegessen, ohne daß eine Vermehrung der Oxalsäure im Harn eintrat.

Die präformierte Oxalsäure der Nahrung und die aus der Nahrung und im Körper gebildete erscheint im Harn als Oxalat. Es ist müßig und unrichtig, zu fragen, ob dieses Oxalat an Calcium, Natrium oder Kalium gebunden sei. Es ist gar nicht gebunden, sondern als Ion $(COO)_2''$ anwesend. *E. Schunck*[95] hat im Jahre 1867 außerdem eine Verbindung der Oxalsäure mit Harnstoff, die Oxalursäure,

$$CO\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ \diagdown NH\,.\,CO\,.\,COOH,\end{matrix}$$

entdeckt. Ob die Oxalursäure ein Bestandteil des frischen Harns ist, oder sich erst bei der Darstellung der Oxalsäure aus dem Harn bildet, scheint noch nicht sicher zu sein (*Salkowski*[96]). Im intermediären Stoffwechsel scheint sich Oxalursäure anders als Oxalsäure zu verhalten. *Luzzatto*[97] hat nach subcutaner Injektion von oxalsaurem Ammonium (entsprechend 0·2114 *g* Oxalsäure) nichts davon im Harn gefunden.

2. Die Pathologie des Oxalsäurestoffwechsels.

Eine Vermehrung der endogenen Oxalsäure im Harn ist mit Sicherheit, wenn auch nicht konstant, bei Ikterus festgestellt worden (*Schultzen*[98], *Mohr* und *Salomon*). Die Zahl der Beobachtungen ist gering. Wir können ihre Zahl um 7 vermehren (Analysen von Herrn *W. Thörner*), von denen 5 eine deutliche Vermehrung der endogenen Oxalsäureausscheidung aufwiesen[127].

Es dürfte der allgemeinen Erfahrung entsprechen, daß im ikterischen Harn häufig Krystalle von Calciumoxalat zu finden sind, die bei der Rück-

bildung des Ikterus verschwinden. Die vermehrte Oxalsäureausscheidung bei Ikterus steht vielleicht mit der Beobachtung von *Salkowski*, daß die Galle oxalsäurehaltig ist, und mit der oben ausgesprochenen Vermutung, daß ein Teil der Oxalsäure durch die Galle ausgeschieden wird, in einem Zusammenhang. Man kommt leicht zu der Vorstellung, daß bei Behinderung des Gallenabflusses die Niere die ganze Ausscheidung übernimmt (*Mohr* und *Salomon*).

Unsere eigenen Beobachtungen, daß die Oxalsäurewerte des Harns bei Ikterus deutlich sinken, wenn sich die Galle wieder in den Darm ergießt, sprechen für diese Auffassung.

Folgender Fall diene als Beispiel:

Pat. W. ♂. Icterus catarrhalis. Konstante, oxalsäurearme Kost.

Datum	Harnmenge	*mg* Oxalsäure	Bemerkungen
24. Mai 1912	1050	24·3	
24. „ 1912	1640	38·6	
26. „ 1912	1800	29·8	
27. „ 1912	1240	26·9	
28. „ 1912	1400	34·4	
29. „ 1912	1360	27·0	
30. „ 1912	1250	26·7	Ikterus nimmt ab
31. „ 1912	1800	30·0	„ „ „
1. Juni 1912	1350	19·0	„ „ „
2. „ 1912	1400	13·0	Im Harn kein Bilirubin mehr
3. „ 1912	2040	15·5	
4. „ 1912	1860	19·7	
5. „ 1912	2670	30·1	Gemischte Kost
7. „ 1912	1990	29·8	„ „

Man hat die Ausscheidung der Oxalsäure oder richtiger: das Ausfallen des Calciumsalzes mit vielen krankhaften Zuständen in Verbindung zu bringen gesucht und besonders gern mit den Erkrankungen des Stoffwechsels, mit Gicht, Fettsucht und Diabetes melitus. Auch *Umber* sagt, daß er bei vielen Fällen dieser Art mit einer gewissen auffälligen Konstanz das Oxalatsediment beobachtet hat. Alle neueren Beobachtungen haben aber ergeben, daß weder bei Gicht noch bei allen Erkrankungen, die mit einer Veränderung des Purinstoffwechsels einhergehen, die Menge der Oxalsäure im Harn von der Norm abweicht. Die zahlreichen Beobachtungen normaler Oxalsäurewerte bei gesteigerter Harnsäureausscheidung (Leukämie, nach Pneumonie) sprechen ebenso wie die oben erwähnten Untersuchungen für eine gänzliche Unabhängigkeit der Oxalsäurebildung vom Nucleoproteinstoffwechsel.

Bei Fettsucht hat *Kisch*[99] die Oxalsäureausscheidung untersucht. In seiner Mitteilung finden sich keine Angaben über die Diät und die tägliche Harnmenge, sondern nur über den Oxalsäuregehalt pro Liter Harn. Wenn es danach auch den Anschein erweckt, als ob die Bestimmungen nicht an der Tagesmenge gemacht worden sind, so kann man doch aus den Zahlen entnehmen, daß bis auf einen Fall, wo im Liter 40 *mg* ausgeschieden wurden, die Oxalsäurewerte normal oder sogar unter der Norm sind.

Auch beim Diabetes melitus besteht nach neueren Untersuchungen keine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung. *Kisch*[100] hat auch hier (mit denselben Bedenken der Versuchsanordnung) normale Zahlen gefunden, ebenso *Mohr* und *Salomon*, *Autenrieth* und *Barth*. Es gibt aber zwei Beobachtungen, in denen eine ungeheure Menge Oxalsäure bei Diabetes melitus ausgeschieden wurde. In einem Falle fand *Kausch*[101] 1200 *mg* in der Tagesmenge. In einem berühmten und vielzitierten Falle fand *Fürbringer* eine quantitativ nicht bestimmte, aber zweifellos enorme Vermehrung der Oxalsäure im Harn, bei gleichzeitiger Ausscheidung von Calciumoxalatkrystallen in dem hämorrhagischen Sputum. In diesem Falle bestand aber eine Pneumomykose; es fanden sich in der Lunge Brandherde mit einem fruktifizierenden Mycel von Aspergillus niger. Dieser Pilz bildet aber nicht wie die Hefe aus Zucker Alkohol und Kohlensäure, sondern er bildet bei Gegenwart von Kalksalzen Oxalsäure. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Oxalsäure des Sputums in diesem Falle von dem Aspergillus produziert war, und es ist mehr als wahrscheinlich, daß auch die enorme Oxalsäureausscheidung im Harn durch diese „Symbiose" unterhalten wurde. Dieser Fall weist darauf hin, der Anwesenheit von Mikroorganismen im Körper für die Oxalurie eine erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. *A. Mayer*[102] hat bereits in dieser Richtung gearbeitet und bei Phthisikern mit Fieber und Cavernen Oxalsäurewerte von 50 bis 80 *mg* pro die gefunden. Er glaubt auch festgestellt zu haben, daß Staphylokokken und Streptokokken aus dem Blute Oxalsäure bilden. Schon früher haben *Autenrieth* und *Barth* bei Typhus abdominalis und vorgeschrittener Lungentuberkulose vermehrte Oxalsäureausscheidung beobachtet. Daß bei Einschmelzung von Körpergewebe aus dem Glykokoll der Stützsubstanz und dem Kreatin der Muskulatur Oxalsäure in vermehrter Menge entstehen kann, betont *Oswald*[103].

3. Die Entstehung des Sediments von oxalsaurem Kalk.

Bei 18° sind in 100 *g* Wasser 0·56 *mg* wasserfreien Calciumoxalats, i. e. 0·351 *mg* Oxalsäure löslich. Enthält das Lösungswasser Kalksalze im Überschuß, so wird die Löslichkeit des oxalsauren Kalkes eine noch geringere. Gesteigert wird sie durch Mineralsäure. Ein Einfluß der Harnreaktion auf Lösung und Ausfällung besteht aber nicht. Die Sedimente aus stark saurem Harn, die Harnsäure und Calciumoxalat zugleich enthalten, sind jedem bekannt. Anderseits sind alkalische Harne mit Phosphorsediment häufig frei von Oxalatkrystallen. Also wird die Löslichkeit in maßgebender Weise weder durch die saure Reaktion begünstigt, noch durch die alkalische verschlechtert.

Jeder Harn ist in bezug auf seinen Gehalt an oxalsaurem Kalk übersättigt. Es ist bereits erwähnt, daß in einem Fall von *Umber* der Harn 68mal soviel oxalsauren Kalk in Lösung hielt, als der wässerigen Löslichkeit entspricht. Diese Grenze der wässerigen Löslichkeit kann der Harn erreichen. *Klemperer* und *Tritschler* haben Ausfallen von oxalsaurem Kalk sogar bei einem Gehalt von 0·156 *mg* in 100 cm^3 beobachtet. Wie oben für die Harnsäure gezeigt wurde, geht auch hier bei der Sedimentbildung die Löslichkeit

nicht auf den Wert zurück, der der wässerigen entspricht. *Klemperer* und *Tritschler* finden neben dem Sediment noch beträchtliche Mengen in Lösung, so z. B.:

Oxalsäure im Sediment	Oxalsäure in 100 cm^3 filtrierten Harns
12·1 *mg*	2·25 *mg*
20·9 „	1·61 „
32·9 „	2·24 „

Die abnorme Löslichkeit der Oxalsäure ist also keine einfache Übersättigungserscheinung. *Klemperer* und *Tritschler* haben für sie den Grund zu finden geglaubt in dem Gehalt des Harns an Magnesium und in dem Verhältnis des Calciums zum Magnesium. Das Optimum der Löslichkeit soll dann erreicht sein, wenn 100 cm^3 Harn 1 bis 1·5 *mg* Oxalsäure, mehr als 20 *mg* Magnesia und CaO: MgO im Verhältnis 1: 0·8 bis 1: 1·2 enthalten. Die Versuchsprotokolle rechtfertigen einen solchen Schluß nicht. So halten (Protokoll p. 360, Nr. 7) 100 cm^3 Harn bei einem Quotienten von CaO: MgO = 1: 0·57 und bei einem Gehalt von 16·8 *mg* MgO 2·3 *mg* Oxalsäure in Lösung, während bei dem Quotienten 1: 0·74 und einem Gehalt von 20·7 *mg* MgO nur 1·92 *mg* Oxalsäure in Lösung bleiben. Die völlige Unabhängigkeit von dem Verhältnis CaO: MgO und der Harnreaktion geht aus der Tabelle auf S. 362/63 hervor, von der hier 3 Tage wiedergegeben werden:

	Reaktion des Harns	Gesamt-oxalsäure	Oxalsäure %	$\frac{CaO}{MgO}$	Sediment
Periode I, 3. Tag . .	schwachsauer	31·2 *mg*	1·12 *mg*	1: 1·2	0
Periode II, 1. Tag . .	alkalisch	21·4 „	1·1 „	1: 0·54	Phosphate
„ 4. Tag . .	sauer	27·5 „	1·4 „	1: 0·65	0

Also bei hohen Oxalsäurewerten in der Tagesmenge, bei nicht sehr variierendem Prozentgehalt, bei differenten Reaktionen und bei Quotienten CaO: MgO, die sehr weit auseinander liegen, besteht doch völlige Löslichkeit. Extreme Löslichkeiten, wie die von *Umber* beobachtete, sind sicher gänzlich unabhängig von dem Magnesiumgehalt des Harns. *Umber* hat nach Darreichung von Magnesium bei entsprechender Diätvorschrift das Verschwinden von Oxalatkrystallen gesehen. Da er aber Magnesium carbonicum angewandt hat, so müssen wir diesen therapeutischen Erfolg auf eine Abstumpfung der Magenacidität beziehen und nicht auf eine Änderung des Magnesiumgehaltes des Harns, der nicht bestimmt worden ist.

Klemperer und *Tritschler* haben auch in wässerigen Lösungen den fördernden Einfluß der Magnesiumsalze auf die Löslichkeit des oxalsauren Kalks zu beweisen versucht. Aus ihren Analysen geht aber nur hervor, daß ein solcher Einfluß bei saurer Reaktion besteht. Doch auch gegen dieses Ergebnis müssen Einwände gemacht werden. Wenn man, wie es *Klemperer* und *Tritschler* unternommen haben, diese Wirkung der Magnesiumsalze quantitativ gewichtsanalytisch ermitteln will und dabei den Fällungsmodus nachahmt, wie er im Harn vor sich geht, i. e. bei niedriger Temperatur, so stößt man auf

unüberwindliche Schwierigkeiten, da ein solcher Niederschlag von keinem Filter zurückgehalten wird. Behandelt man die Fällungen nach den Regeln der Analyse mit mehrstündigem Erwärmen auf dem kochenden Wasserbad, so kommt man, wie gemeinsam mit Herrn *H. Buchholz* ausgeführte Untersuchungen ergaben, mit und ohne Anwesenheit von Magnesiumsalzen, zu genau der gleichen Menge von ausgefälltem oxalsauren Kalk. Läßt man den auf kaltem Wege erhaltenen Niederschlag absetzen und dekantiert vorsichtig die klare Flüssigkeit, so findet man bei Titration mit Permanganat unabhängig vom Magnesiumgehalt die gleiche geringe Menge Oxalat, die der Theorie entspricht. Wenn man endlich Lösungen von Calciumchlorid, Magnesiumchlorid und Natriumoxalat in einer dreimal so starken Konzentration, wie die des Harnes ist, darstellt, gleiche Volumina zusammengießt und in Kontrollversuchen die Lösung des Magnesiumsalzes durch Wasser ersetzt, so konnte gelegentlich bei Anwesenheit von Magnesiumsalzen ein etwas langsameres Eintreten des Niederschlages beobachtet werden. Aber die gleiche Wirkung hatte auch in einem Falle Kochsalz in entsprechender Konzentration. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein solcher Fällungsverzug von der Beschaffenheit des Wassers, von der Art der Reinigung der Gläser und von anderen nicht kontrollierbaren Umständen abhängt. Die Versuche, in denen die Erscheinung nicht auftritt, sprechen ebenso wie die mitgeteilten quantitativen Untersuchungen, gegen einen Einfluß der Magnesiumsalze auf die Löslichkeit des Calciumoxalats. Es ist aber durchaus nicht unmöglich, daß Elektrolyte oder Anelektrolyte, auch in kleinen Mengen, eine hemmende Wirkung auf die Entstehung von Niederschlägen haben können. Bisher fehlt jedoch für eine systematische Untersuchung die theoretische Basis. Bei der Kompliziertheit der Verhältnisse im Harn ist von einem planlosen Probieren für die Therapie etwas Brauchbares nicht zu erwarten.

Hoher Kalkgehalt des Harns kann das Ausfallen des Oxalats begünstigen; aber auch hierin liegt keine zwingende Bedingung.

Verständlich wird das Gelöstbleiben und das Auskrystallisieren des oxalsauren Kalks, wenn man die zahlreichen Fälle berücksichtigt, in denen das Sediment nicht nur aus Oxalat besteht, sondern aus Oxalaten + Harnsäure, aus Oxalaten + saurem Natriumurat und aus Oxalaten + Calciumphosphat. Die chemischen Bedingungen, unter denen einerseits Harnsäure, anderseits Calciumphosphat im Harn ausfällt, sind so differente, daß für das gleichzeitige Auftreten der Oxalatkrystalle gar keine Beziehung zur Reaktion und Konzentration bestehen kann. Die Bedingung muß eine allgemeinere sein. Sie kann nur in dem Fehlen des Kolloidschutzes liegen. Für das Ausbleiben des Niederschlages von phosphorsaurem Kalk ist diese Bedingung bereits, soweit es möglich ist, klargestellt, und für die Löslichkeit der Harnsäure wird sie im nächsten Kapitel erörtert werden. Aber aus dem gleichzeitigen Auftreten der genannten Sedimente und aus den obenerwähnten Dialysierversuchen, bei denen fast regelmäßig im Außenwasser oxalsaurer Kalk ausfällt, können wir die Bedeutung der Kolloidverhältnisse mit genügender Sicherheit erkennen. Für die Genese der

Harnsteinbildung ist wichtig zu bemerken, daß außer dieser gleichzeitigen Ausfällung von Sedimenten verschiedener chemischer Zusammensetzung häufig auch in verschiedenen Harnportionen die Natur der Sedimente eine andere ist. Daß Phosphaturie und Oxalurie oft abwechseln, ist vielfach beobachtet worden. Auch Sedimente von Harnsäure und Calciumoxalat folgen aufeinander (s. a. bei *Klemperer* und *Tritschler*; Tripelphosphat und Harnsäure in zwei mit kurzem Intervall entleerten Harnportionen, p. 12, Fall 2). Daraus ist zu schließen, daß der mangelhafte Kolloidschutz des Harns bei diesen Individuen eine konstante Erscheinung ist, während die Art des Sedimentes mit der Konzentration der gelösten Stoffe oder mit der Reaktion oder auch durch Bedingungen, die uns noch unbekannt sind, variiert.

Die Löslichkeit des Calciumoxalats ist also in weitesten Grenzen unabhängig von der Konzentration und der Reaktion. Die dominierende Bedingung der Löslichkeit ist in dem kolloidalen Zustand des Harns gegeben.

Wer aber zu konstanter Oxalurie neigt, wer dauernd schlechte Lösungsverhältnisse für das Calciumoxalat hat, der wird vielleicht noch im stande sein, geringere Mengen in Lösung zu halten. Deswegen muß es das Bestreben der Therapie sein, den Oxalsäure- und Kalkgehalt des Harns möglichst herabzusetzen. Den endogenen Teil der Oxalsäureausscheidung können wir nicht ändern. Die Zufuhr von Oxalsäure und Oxalsäurebildnern muß nach Möglichkeit beschränkt und die Resorption im Magen gehindert werden.

D i e B e h a n d l u n g d e r O x a l u r i e muß vor allem bezwecken, die Zuführung und die Resorption der Oxalsäure möglichst einzuschränken. Der Oxalsäuregehalt der Nahrungsmittel ist bekannt. Die Werte der nachfolgenden Tabelle sind der von *Minkowski* mitgeteilten Zusammenstellung von *Esbach* entnommen.

I. Verboten.

Nahrungsmittel, die reich an Oxalsäure sind und in größeren Mengen genossen werden.

	1000 *g* enthalten Oxalsäure in *g*
Sauerampfer	3·6
Spinat	3·2
Rhabarber	2·4
Rote Rüben	0·4
Kartoffeln	0·4
Bohnen	0·3
Grüne Bohnen	0·2
Endivien	0·1
Tomaten	0·05
Sellerie	0·02
Rosenkohl	0·02
Feigen, getrocknet	1·0
Stachelbeeren	0·13

	1000 *g* enthalten Oxalsäure in *g*
Pflaumen	0·12
Erdbeeren	0·06
Kakao	4·5
Schwarzer Tee	3·7
Schokolade	0·9
Leim	unbekannt, enthält Oxalsäurebildner.

II. In mäßiger Menge erlaubt.

Nahrungsmittel, die Oxalsäure in geringer Menge enthalten.

	1000 *g* enthalten Oxalsäure in *g*
Brot	0·047
Mehle	0—0·17
Kresse	Spuren
Äpfel	Spuren
Thymus	0·011—0·025
Leber	0·006—0·011
Milz	0·018
Lunge	0·011
Muskeln	Spuren
Kaffee	0·1

III. Erlaubt.

Nahrungsmittel, deren Oxalsäuregehalt zweifelhaft ist, oder die frei von präformierter Oxalsäure und Oxalsäurebildnern sind.

a) Oxalsäuregehalt zweifelhaft.

Linsen, Erbsen, Reis, Weißkohl, Blumenkohl, grüne Erbsen, weiße Rüben, Spargel, Gurken, Pilze, Zwiebeln, Lauch, Lattich, Birnen, Aprikosen, Pfirsiche, Weintrauben, Melonen.

b) Frei von Oxalsäure und Oxalsäurebildnern.

Fette, Kohlehydrate.

Milch, Käse, Eier.

Die drei Nahrungsmittel der letzten Gruppe sind kalkreich und galten bei der Oxalurie bisher für schädlich. *v. Noorden* macht aber darauf aufmerksam, daß bei Milchdiät die Oxalsäureausscheidung außerordentlich niedrig ist (ca. 2—4 *mg* am Tage). Auch kohlensaurer Kalk drückt durch Bildung des unlöslichen Calciumoxalats und Abschwächung der sauren Reaktion im Magen die Oxalsäure des Harns auf einen niedrigen Wert herab, selbst bei oxalsäurefreier Kost. Hierin scheint ein neuer Hinweis darauf zu liegen, daß Oxalsäure in den Darm (durch die Galle?) ausgeschieden wird

und bei einer hinreichenden Konzentration von Calciumionen der Wiederaufnahme entgeht. Auf Grund dieser Erfahrungen empfiehlt *v. Noorden* bei Oxalurie Calcaria carbonica, in der Menge von 3 *g* pro die, auf 3 Dosen verteilt.

Diese Kalktherapie zieht *v. Noorden* der Darreichung anderer alkalisch reagierender Salze (Natr. bicarbon.) und alkalischer Wässer vor, da eine zu starke Alkalescenz des Harns, die das Ausfallen phosphorsaurer Salze zur Folge hat, vermieden werden soll.

Empfehlenswert ist reichliche Flüssigkeitsaufnahme in der Form der indifferenten Säuerlinge (Apollinaris, Harzer Sauerbrunnen, Gießhübler Wasser).

III. Die Uraturie.

Unter Uraturie versteht man das Ausfallen von Harnsäure oder ihres sauren Natriumsalzes oder von harnsaurem Ammonium.

Die Bildung von Harnsäurekrystallen tritt häufig, aber nicht ausschließlich, in konzentrierten, dunklen, sog. hochgestellten Harnen ein. Saure Reaktion ist Bedingung. Die Krystalle wechseln in ihrer Größe von der eines roten Blutkörperchens bis zu der eines Grießkornes; sie sind gelb bis dunkelbraun gefärbt, sehr hart und knirschen beim Berühren mit einem Glasstab. Meistenteils haben sie die Form eines Wetzsteins; das Verhältnis von Längs- zu Querschnitt variiert aber stark; oft liegen sie in schönen Rosetten zusammen (Tafel XV, 1 u. 2).

In dunklen, konzentrierten, sauren Harnen begegnet man sehr häufig einem Sediment von saurem harnsauren Natrium. Es ist meist gelb bis rot gefärbt und führt daher den Namen „Sedimentum lateritium", Ziegelmehlsediment; es besteht aus feinen Körnchen, die in Haufen beieinander liegen. (Tafel XVI, 1.) Bereits beim Erwärmen auf 40° tritt Auflösung ein. Beachtenswert ist aber, daß öfters ein Harn mit Sedimentum lateritium, auch wenn er kein Eiweiß enthält, beim Erwärmen nicht völlig klar wird. Er behält eine leichte Opalescenz, die man am besten bemerkt, wenn man von oben in das Reagensglas hineinsieht. Es ist also in dem Niederschlag, außer dem löslichen Salz noch eine unlösliche Substanz enthalten, die wir später als sog. Gerüstsubstanz der Harnsedimente kennen lernen werden. Wird ein Harn bereits mit einem Sediment von saurem harnsauren Natrium entleert — meistenteils bildet es sich erst beim Stehen —, so ist die Färbung des Sediments viel weniger intensiv. Man beobachtet dann häufig auf der Oberfläche des Harns einen weißlichen, aus feinsten Körnchen bestehenden Überzug, der nicht wie bei der Phosphaturie durch ein konsistentes, faltenwerfendes Häutchen zusammengehalten wird. Auch hier handelt es sich um eine Oberflächenerscheinung, wie sie zu stande kommt, wenn man Blutkohle oder Schwefelblüte auf Wasser bringt. Auch dieser Harn hat, wie der Harn bei Phosphaturie, eine sehr geringe Oberflächenspannung infolge der Ansammlung der feinen Teilchen in der Oberfläche. Wenn man einen solchen Harn vorsichtig in ein Proberöhrchen füllt, indem man

ihn auf der einen Seite hinablaufen läßt, so sieht man oft, wie er sich auf der anderen Seite 3 bis 5 *cm* hoch in dünner Schicht am Glas in die Höhe zieht. In dieser Schicht sind die feinen Niederschlagspartikel in lebhafter Bewegung. Die Erscheinung lehrt, daß ein solcher Harn Glas stark benetzt und daß sich dabei seine Oberfläche sehr vergrößert, d. h. daß die Adhäsion an das Glas viel stärker ist als die Kohäsion der Flüssigkeit. Auf die Bedeutung dieses Phänomens werden wir später noch zurückkommen.

Gelegentlich treffen wir in Sedimenten neben saurem harnsauren Natrium Krystalle von Harnsäure. (Tafel XVI, 2.)

Einen Niederschlag von Ammoniumurat findet man nur bei hohem Ammoniakgehalt, also bei einer ammoniakalischen Gärung in stark alkalischem Harn, mitunter neben den Phosphaten und Carbonaten der Erdalkalien. Das Ammoniumurat fällt in Kugeln aus, aus denen Zacken herausschießen, so daß die Form eines Stechapfels oder Morgensterns entsteht. (Tafel XVII, 1.)

Die Herkunft der Harnsäure wird an anderer Stelle in diesem Handbuch ausführlich besprochen werden. Es genügt hier, darauf hinzuweisen, daß ihre Menge im Harn vermehrt ist bei nucleinreicher Nahrung, bei Zerfall von Zellkernen im Organismus und überhaupt bei einer Steigerung des Zellkernstoffwechsels.

Es darf als sicher gelten, daß die Harnsäure im Blute bis auf einen verschwindenden Bruchteil als Uration kreist, da die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes nicht ausreicht, um undissoziierte Harnsäure zu bilden. Eine Bindung von Harnsäure an andere Körper, z. B. Nucleinsäure, wie *Minkowski*[104] gemeint hat, ist nicht erwiesen und nicht wahrscheinlich. Bei der Sekretion eines sauren Harns tritt in der Nierenzelle das Uration mit dem Wasserstoffion zu undissoziierter Harnsäure zusammen. *G. Meißner*[105] hat in den Nierenzellen und dem Nierensekret von Vögeln und Reptilien runde, konzentrisch geschichtete Gebilde beobachtet, die aus Harnsäure und einem organischen Gerüst bestehen. *Ebstein* und *Nikolaier* und *Minkowski* haben denselben Befund an Kaninchen und Hunden nach Injektion von Harnsäure gemacht. Im sauren Harn ist der größere Teil der Harnsäure in undissoziierter Form vorhanden, ein kleinerer als Uration. Durch diesen Übergang aus dem Urat des Blutes in die undissoziierte Harnsäure des Urins bewirkt die Harnsäure ebenso wie das Phosphat eine Eliminierung von H^+ und eine Sparung von Alkali.

Bereits *Meißner* und *Ebstein* und *Nikolaier* haben darauf hingewiesen, daß bei der Ausstoßung der eben erwähnten runden Gebilde, die Sphärolithe genannt werden, aus den Zellen der Tubuli mit der Harnsäure Zellmaterial in den Harn übergeht, das den normalen Eiweißgehalt oder allgemeiner den Kolloidgehalt des Harns bedingt. Diese Sphärolithe oder Harnsäurekörnchen werden im Harn gelöst. Wenn die Zellbestandteile, die in den Kügelchen in Form eines Gerüstes, also in einem gefällten Zustande enthalten sind, in den löslichen übergehen, so muß ihre Fällung eine reversible sein. Bei diesem Sekretionsmodus muß also der fertige Harn seine Kolloide im Zustande einer

feineren Aufteilung, einer Lösung enthalten. Daß die unlösliche Harnsäure bei diesem Vorgang nicht in fester Form zurückbleibt, sondern gleichzeitig in Lösung geht, erinnert an einen bekannten ähnlichen Prozeß. *Overton*[106] hat gezeigt, daß man das ganz wasserunlösliche Cholesterin in eine wässerige Lösung bringen kann, wenn man es zusammen mit Lecithin in Benzol löst, das Benzol verdunsten läßt und den Rückstand mit Wasser aufnimmt. In der Benzollösung sind die beiden Stoffe in eine sehr innige Berührung miteinander gekommen, die auch in der wässerigen kolloidalen Lösung bestehen bleibt, so daß das Lecithin als Schutzkolloid das Cholesterin in Lösung hält.

In einem derartigen System braucht der geschützte Körper nicht als Kolloid gelöst zu sein. Von einer kolloidalen Beschaffenheit der Harnsäure ist bisweilen (*W. His*) die Rede gewesen. Für den normalen Harn hat *Lichtwitz*[107] gezeigt, daß die gesamte Harnsäure in echter Lösung ist. Daß die Harnsäure bei der Dialyse durch die Membran geht, ist bekannt. Da aber die Möglichkeit vorliegt, daß sie teils kolloidal, teils echt gelöst ist, und daß die beiden Teile in einem Gleichgewicht stehen, so ist die einfache Dialyse nicht beweisend, da beim Hinausgehen des echt gelösten eine Störung des Gleichgewichts und ein Übergang des koloidalen Anteils in den Zustand echter Lösung eintreten müßte. Wenn man aber den Harn von einer Uratlösung derselben Konzentration durch eine Membran trennt (Kompensationsdialyse), so muß, wenn kolloidal gelöste Harnsäure vorhanden ist, Harnsäure in den Urin hineingehen, bis die Konzentration des echt gelösten Teiles innen und außen gleich ist. Bei einer derartigen Kompensationsdialyse behalten aber Harn und Uratlösung ihre gleichen Konzentrationen unverändert bei, d. h. die gesamte Harnsäure des normalen Urins befindet sich im Zustande echter Lösung.

Der saure Harn stellt eine stark übersättigte Lösung dar. *Magnus Levy*[108] hat einen Harn beobachtet, der im Liter 1 *g* Harnsäure gelöst enthielt. Nach *His* und *Paul* ist 1 *g* Harnsäure bei 18° in 39·4 *l*, nach *Gudzent* bei 37° in 25 *l* Wasser löslich. Bei Ansäuern dieser wässerigen Lösung entsprechend der Reaktion des Harns muß die Löslichkeit noch stark abnehmen und Harnsäure ausfallen. Anders verhält sich der Harn. Es ist recht selten, daß man beim Ansäuern einen voluminösen Niederschlag von Harnsäure erhält. Die Mehrzahl der Harne, und auch konzentrierter, bleibt klar oder läßt erst nach Stunden einen geringen Teil Harnsäure auskrystallisieren.

Das saure harnsaure Natriumurat hat eine weit höhere Löslichkeit als die Harnsäure. *Gudzent* hat gezeigt, daß die beiden isomeren Formen der Urate, die unbeständige Lactamform:

```
   H—N—C = O
      |   |
  O = C   C—NH
      |   ‖    >C=O
   H—N—C—NH
```

und die beständige Lactimform:

Fig. 1.

Harnsäure.

Fig. 2.



Harnsäurekonkrement (Harnsand).

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

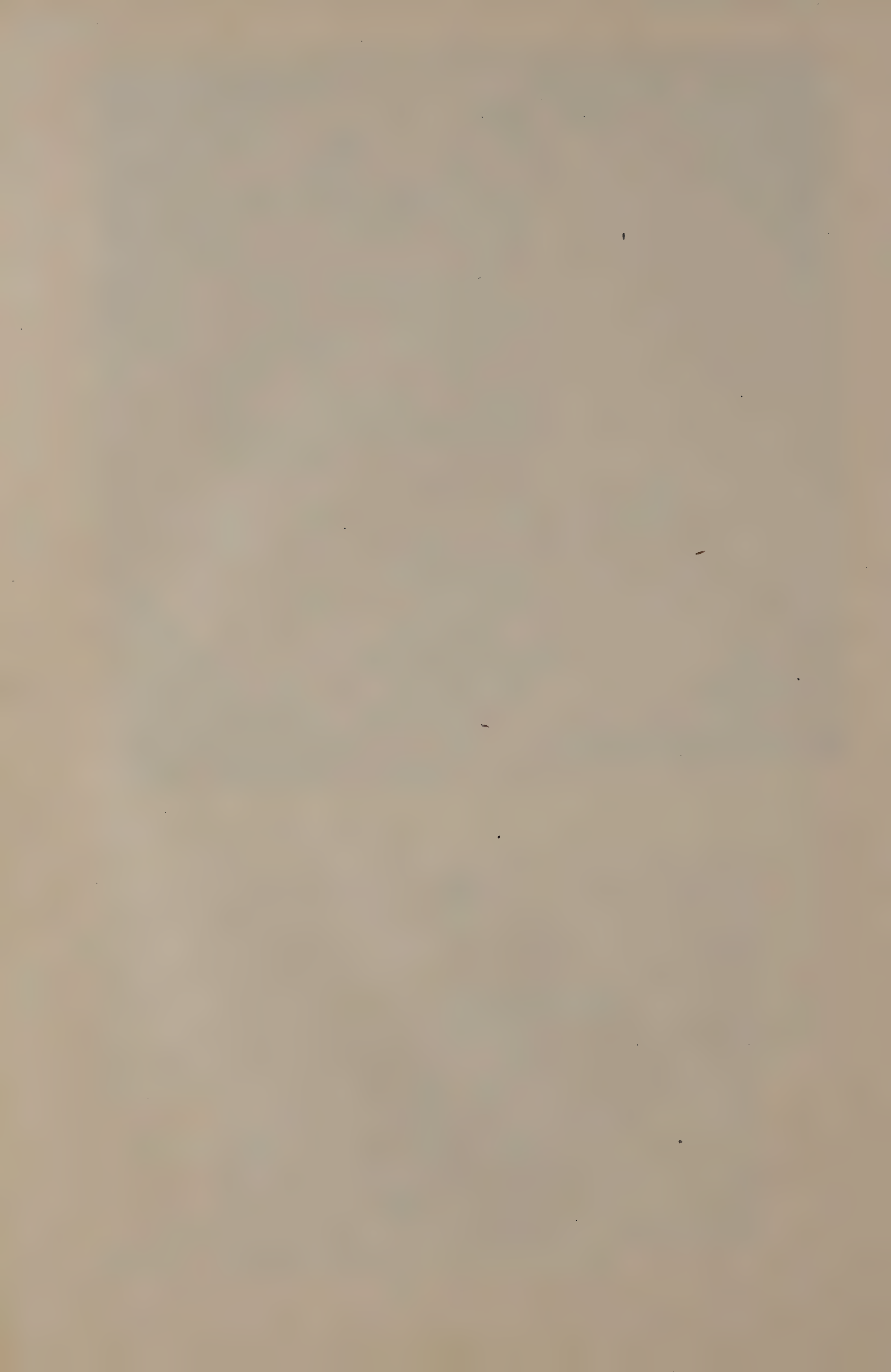
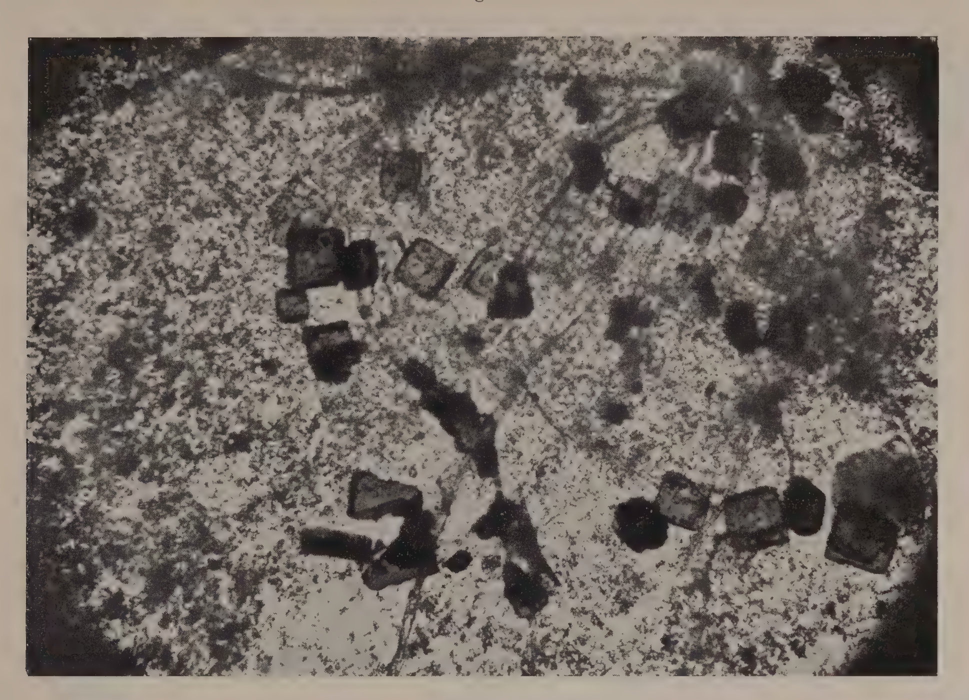


Fig. 1.



Saures harnsaures Natrium und Harnsäure.



Fig. 2.



Saures harnsaures Natrium und oxalsaurer Kalk

erlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

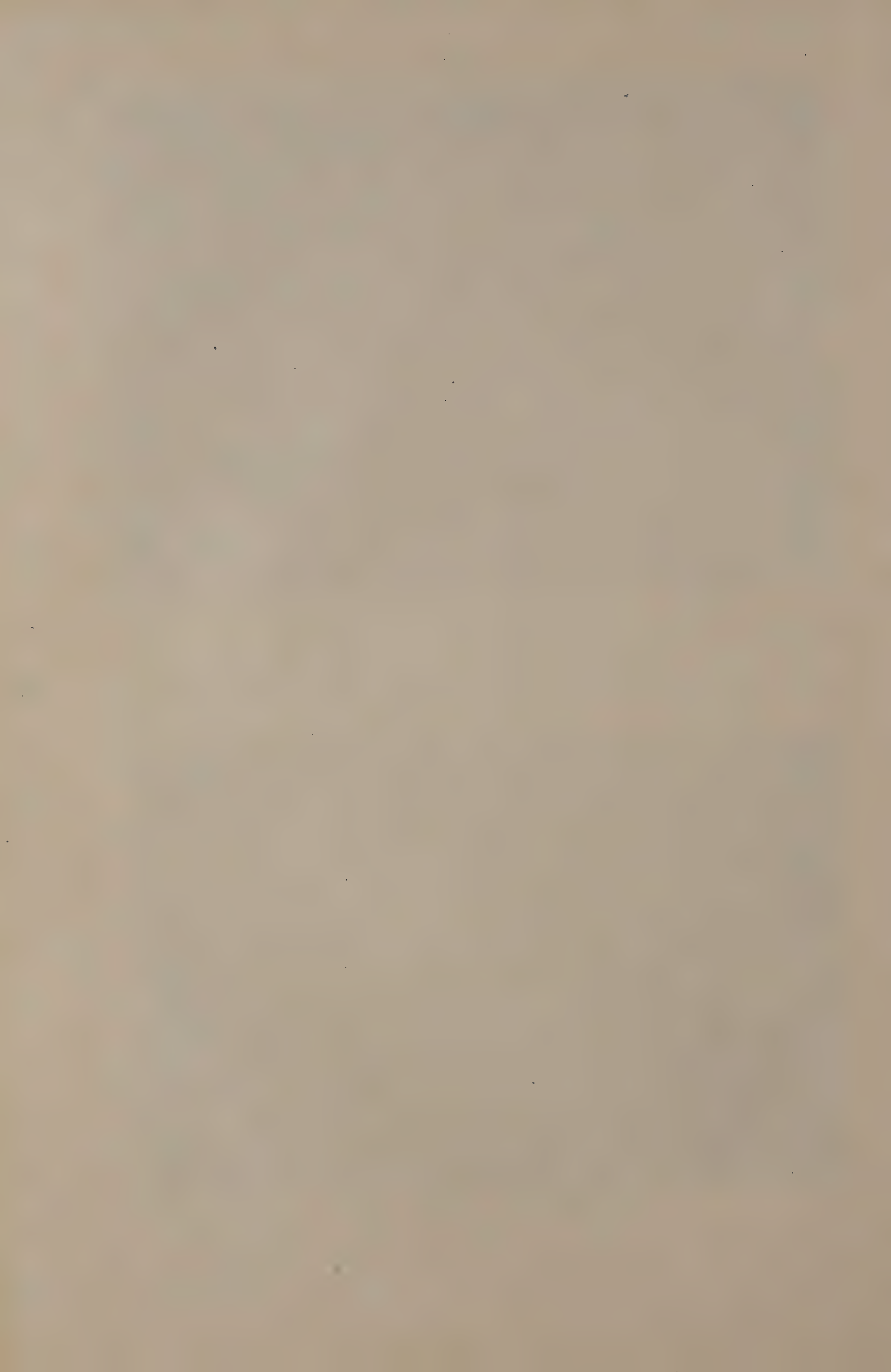
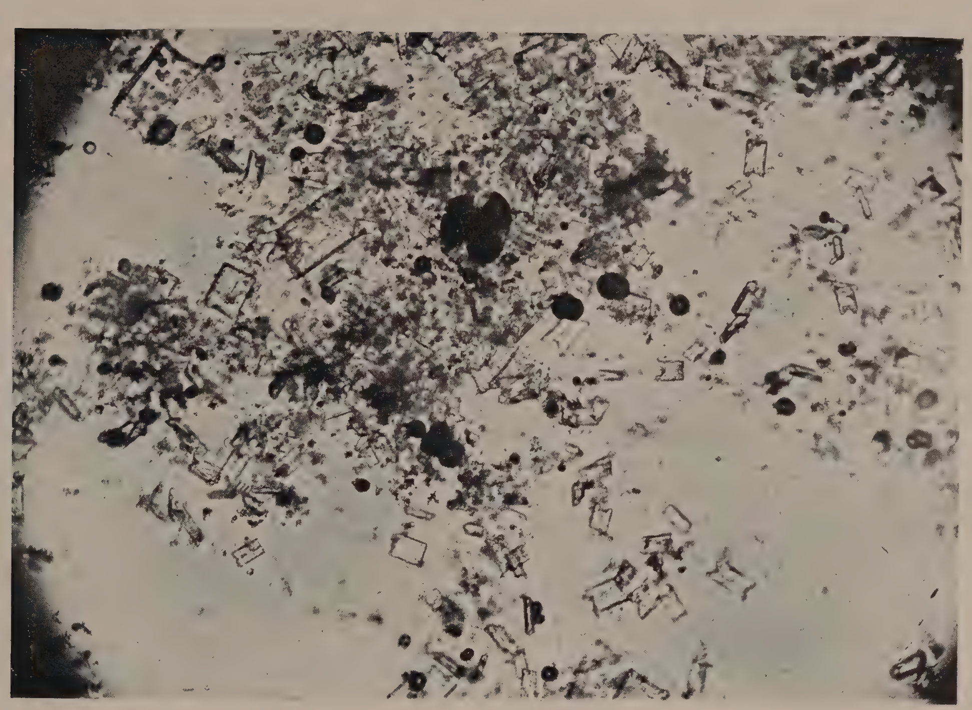


Fig. 1.



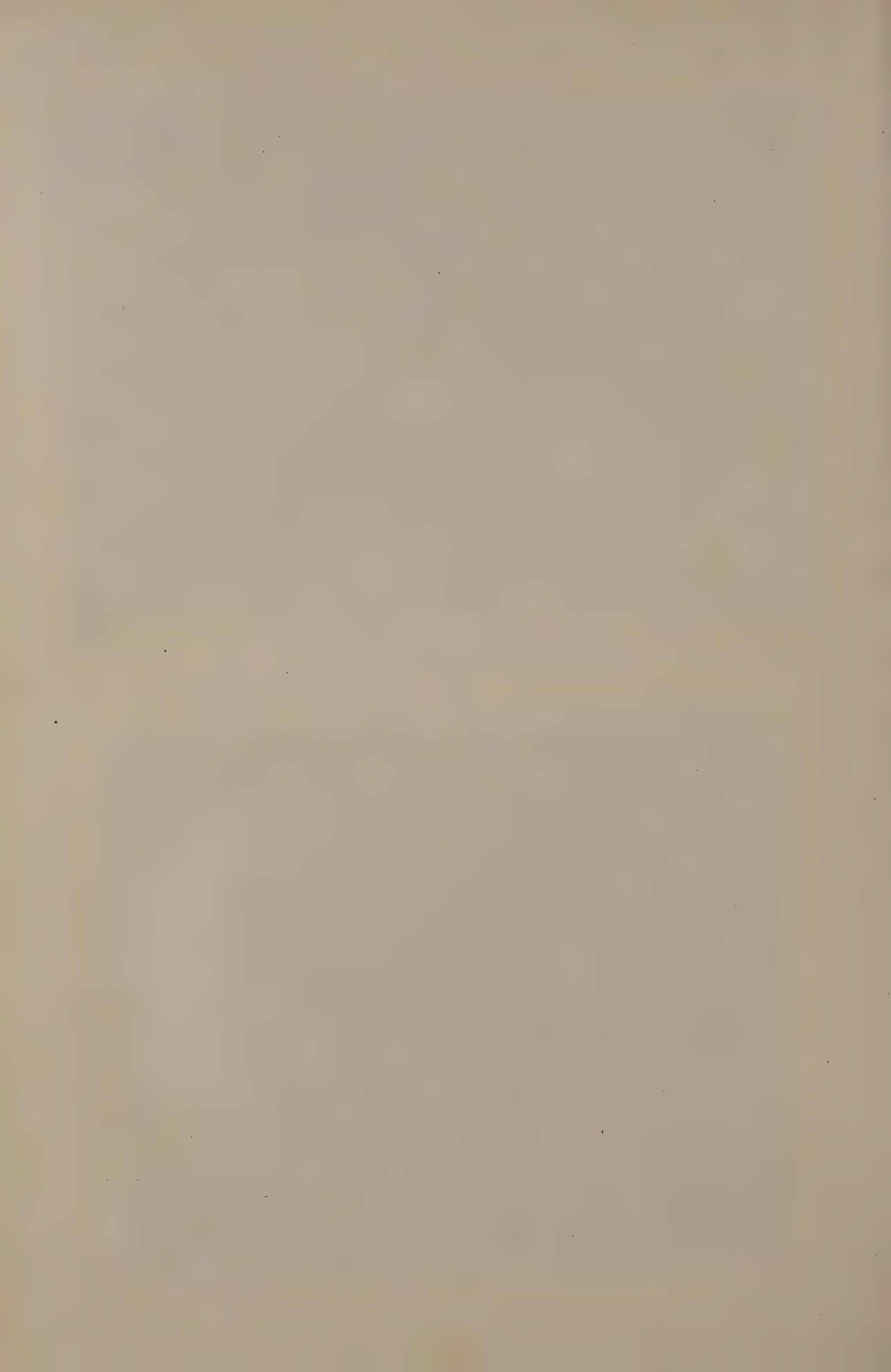
Ammoniummagnesiumphosphat und Ammoniumurat.

Fig. 2.



Verkalkter Tripperfaden.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



```
       N=C—OH
       |  |
   HO—C  C—NH\
       |       >C—OH
       N—C—N //
```

sich durch ihre Löslichkeit unterscheiden. Das Lactimurat ist beständiger und unlöslicher. Nach *Gudzent* sind die wässerigen Löslichkeiten folgende:

	18°	37°
saures harnsaures Natrium (Lactam) . . .	1 : 846	1 : 469
saures harnsaures Natrium (Lactim) . . .	1 : 1270	1 : 710

Welche Form im Harn vorliegt, wissen wir nicht. Bei neutraler Reaktion ist aber jedenfalls das Harnwasser ausreichend, die Harnsäure als Natriumsalz in Lösung zu halten. Daß wir trotzdem so oft das Sedimentum lateritium beobachten, hat seinen Grund darin, daß die Löslichkeit des sauren Alkaliurats durch die Anwesenheit größerer Mengen Alkaliionen (Na^+, K^+) wesentlich beeinträchtigt wird. *Gudzent* hat festgestellt, daß in einem „künstlichen Serum", das 0·886% Na_2CO_3 = 0·374% Na^+ enthält, beim Schütteln mit Harnsäure unter Entweichen von CO_2 saures harnsaures Natrium in Lösung bleibt, u. zw. von der Lactamform 18·4, von der Lactimform 8·3 *mg* in 100 cm^3. Durch die Anwesenheit der Natriumionen (vgl. S. 4) wird also die Löslichkeit des Natriumurats um 91·35, bzw. 94·1% vermindert. Da der Harn in 1500 cm^3 (Tagesmenge) 5—8 *g* Na_2O = 3·83 bis 6·13 *g* Na (i. e. 0·254 bis 0·410 *g* Na^+ in 100 cm^3) enthält, so muß die Löslichkeit des sauren harnsauren Natriums im Harn auf fast denselben geringen Betrag erniedrigt werden, wie in dem künstlichen Serum *Gudzents*, so daß, auf Wasser bezogen, ein jeder Harn auch für das saure harnsaure Natrium eine stark übersättigte Lösung darstellt.

Die Temperatur hat auf die Löslichkeit des sauren Natriumurats einen großen Einfluß. Das Sedimentum lateritium löst sich bereits wieder bei Körpertemperatur. Es ist nun sehr häufig zu beobachten, daß nach Lösung des Urats durch kurzes Aufkochen bei nachfolgendem Abkühlen auf die Ausgangstemperatur der Niederschlag nicht wieder eintritt, sondern daß der Harn für Stunden und sogar für Tage klar bleibt. Es muß also durch das Aufkochen eine Veränderung in dem Harn eingetreten sein. Um eine Zersetzung von Harnsäure handelt es sich nicht; eine Abnahme der Acidität, etwa bedingt durch Entweichen der kleinen Menge Kohlensäure, kann eine so große Änderung nicht bewirken. Man kann sogar den Harn nach dem Kochen viel stärker sauer machen als er vorher war, ohne daß die Niederschlagsbildung dadurch gefördert wird. Dieses Phänomen der Löslichkeitsänderung durch Aufkochen ist auch gelegentlich an solchen Harnen zu beobachten, die bei Ansäuern einen dicken Niederschlag von Harnsäure ergeben. Macht man den gleichen Säurezusatz zu dem aufgekochten Harn, so kann die Fällung ausbleiben oder

verspätet eintreten. Es läßt sich nun zeigen, daß in solchen Harnen durch das Aufkochen eine Änderung in dem Lösungszustand der Kolloide eingetreten ist. *Lichtwitz* hat 57 derartige Harne auf ihren Kolloidzustand untersucht. Es wurde die Goldzahl (s. Einl.) vor und nach dem Aufkochen bestimmt und die Zeit notiert, in der das Sediment in Lösung blieb. Die Goldzahl nahm um das Zwei- bis Zehnfache zu, d. h. die Harnkolloide waren in diesen Harnen in einem Zustande der Fällung, der durch Aufkochen reversibel war, so wie Gelatine durch Erwärmen in eine feinere Aufteilung übergeht. Bei 18 Harnen, die beim Abkühlen das Sedimentum lateritium wieder ausfallen ließen, war die Goldzahl vor und nach dem Kochen die gleiche, d. h. die Kolloide, die auch diese Harne enthielten, waren in einem Zustande der irreversiblen Fällung. Derartige Harne können ohne jede Schutzwirkung für kolloidale Goldlösung sein. *Lichtwitz* hat eine Patientin beobachtet, die vier Wochen lang einen Harn ohne Goldzahl mit starkem Harnsäuresediment entleerte; nur an einem Tage war der Harn klar und übte auf Goldlösung einen Schutz aus.

Aus diesen Beobachtungen geht mit voller Deutlichkeit die Abhängigkeit der Löslichkeit der Harnsäure und der harnsauren Salze von dem Lösungszustand der Kolloide hervor. Daß dieser Lösungszustand ein so wechselnder ist, läßt sich auch zahlenmäßig durch die Wägung der adialysablen Stoffe und die Bestimmung der Goldzahl zeigen.

Das im Harn ausgeschiedene Eiweiß wird, wenn die Mengen gering sind, fast stets in so grob verteiltem Zustande ausgeschieden, daß es auf die Goldlösung gar keinen Einfluß hat, und auch bei großen Eiweißmengen ist das gleiche Verhalten gelegentlich zu beobachten. Die Gründe für diese Flockungserscheinungen scheinen nicht im Salzgehalt des Harns zu liegen, da Eiweißlösungen, mit Harn verdünnt, dieselbe Goldzahl haben wie in blutisotonischen Lösungen. Es ist am wahrscheinlichsten, daß in den Nierenzellen selbst bei der Sekretion die Änderung im Kolloidzustande vor sich geht und daß, wenn der Harn verschiedene Kolloide enthält, eine gegenseitige Fällung eintritt, so wie das Eiweiß des normalen Harns mit den kolloidalen eiweißfällenden Säuren zu der Nubecula zusammentritt. Die grobe Aufteilung, in der sich das Harneiweiß befindet, erklärt, daß auch in eiweißhaltigen Harnen die Bildung der harnsauren Sedimente und auch der früher erwähnten eintritt, ja, daß bei günstigen Konzentrationsverhältnissen der Harnkolloide und des Albumens vielleicht gerade eine Kolloidausflockung und dadurch eine Verschlechterung derLöslichkeitsbedingung zu stande kommen kann. Die bekannte Beobachtung, daß sich im Harn bei orthotischer Albuminurie oft Sedimente finden, spricht für diesen Zusammenhang.

Für den Ausfall der Harnsäure und ihres sauren Natriumsalzes ist die Konzentration nur von untergeordneter Bedeutung. Wir beobachten Löslichkeit bei ganz abnormen und Ausfall bei normalen Mengen. Daß bei sonst gleichen Umständen im konzentrierten Harn das Sediment leichter eintritt, ist selbstverständlich. Die Reaktion ist nur insofern von Wichtigkeit, als nur

in sauren Harnen diese Sedimente auftreten. Wenn gelegentlich in einem Harn mit Harnsäuresediment eine neutrale Reaktion vorhanden ist, so hat das seinen Grund darin, daß bei dem Krystallisationsprozeß Wasserstoffionen aus der Lösung herausgegangen sind und dadurch die Acidität eine Abnahme erfahren hat. Jedenfalls kann auch bei stark saurer Reaktion $[(H^+) = 1 \cdot 10^{-5}]$ die Harnsäure gelöst bleiben. Für das saure Natriumurat ist der Kochsalzgehalt, durch den die Löslichkeit sehr stark herabgedrückt wird, von demselben untergeordneten Einfluß. Das beherrschende Moment für die Löslichkeit ist der Zustand der Harnkolloide.

Da es also bei diesem Vorgang der Sedimentbildung nicht so auf die Harnsäure selbst ankommt, so ist, wie *Brugsch* und *Schittenhelm*[109] mit voller Schärfe hervorheben, die Bezeichnung der Sedimentbildung von Harnsäure in den Harnwegen als „uratische Diathese“ gänzlich ungerechtfertigt. Die Bildung von Harnsäuregrieß und ihre Folge, die Bildung von Harnsäuresteinen, die Uratsteindiathese, ist von der urikämischen Diathese, der Gicht, scharf zu trennen. Diese Unterscheidung ist nicht immer gemacht worden, weil Gicht und Harnsäuresteine oft genug bei demselben Individuum vorkommen. Ein derartiges Zusammentreffen hat schon *Sydenham* etwa 150 Jahre vor Entdeckung der Harnsäure auch an seinem eigenen Leibe beobachtet. Die weit größere Zahl der Fälle von Uratsteindiathese geht aber ohne Gicht einher. *Brugsch* und *Schittenhelm* bemerken, daß im Kindesalter, in dem die Gicht zu den größten Seltenheiten gehört, Harnsäuresteine am häufigsten sind. Die Fälle, in denen sich Gicht und Uratsteine kombinieren, sind wohl so zu deuten, daß die Gicht Ablagerungen von saurem harnsauren Natrium in der Niere macht, die an die Oberfläche kommen und dort zu einem Steinkern werden.

Die Therapie muß das Bestreben haben, die Harnsäureausscheidung nach Möglichkeit durch eine purinfreie oder -arme Kost zu beschränken. Bezüglich der Diätvorschriften kann hier auf die Kost des Gichtikers verwiesen werden. Weiterhin muß eine lebhafte Diurese unterhalten und die saure Reaktion des Harns vermindert werden. Diesen beiden Forderungen wird man am besten durch Zuführung größerer Wassermengen nachkommen, da bei starker Wasserdiurese die Harnacidität abnimmt. Die Löslichkeit des sauren Natriumurats wird durch eine Einschränkung der Zufuhr von Kochsalz verbessert werden können.

In letzter Zeit hat *M. Hindhede*[110] die Beobachtung mitgeteilt, daß bei Kartoffeldiät der Harn ein enormes Lösungsvermögen für Harnsäure — bis 3·5 *g* außer der ursprünglich vorhandenen Menge für den Tagesharn — hat, während bei Brot- und Fleischkost der Harn konstant Harnsäure ausfallen ließ. An dieser auffallenden Differenz ist die Acidität, die im Harn bei Kartoffelkost kleiner ist, nur von geringer Bedeutung, da auch Harn bei Milchdiät mit hohen Aciditätswerten ein starkes Harnsäurelösungsvermögen hat. Ebenso war der Harn nach Genuß von Erdbeeren, Tomaten und Birnen im stande, Harnsäure in beträchtlichen Mengen zu lösen. Wenn diese Beob-

achtungen sich bestätigen, so wäre eine diätetisch-prophylaktische Behandlung der Uratsteindiathese von viel besserer Aussicht auf Erfolg, als bisher mit purinarmer Nahrung zu erzielen war.

IV. Die Cystinurie.

Die Cystinurie ist eine Aminosäurendiathese, deren Wesen in dem Handbuch an anderer Stelle besprochen wird. Bei dieser Stoffwechselanomalie wird dauernd Cystin im Harn ausgeschieden, wenn auch mit erheblichen Schwankungen der Menge, die bis 1·5 *g* am Tage betragen kann.

Das Cystin ist in Wasser unlöslich; durch seine Löslichkeit in Ammoniak und Salzsäure unterscheidet es sich von den anderen Harnsedimenten. In dem völlig normalen Harn, der häufig von schwach alkalischer Reaktion sein soll, wird das Cystin in gelöstem Zustande oder in Form kleiner sechseckiger farbloser Tafeln ausgeschieden. Da bei der Unlöslichkeit des Cystins und bei der Harnreaktion, die in Betracht kommt, die Bedingungen einer rein wässerigen Lösung nicht gegeben sind, so müssen wir in völliger Übereinstimmung mit den früheren Ausführungen auch hier die dominierende Bedeutung für die Löslichkeit der kolloidalen Natur des Harnes zuerkennen. Mit einer Störung des kolloidalen Milieus tritt eine Sedimentbildung ein, die zu einem Konkrement führen kann.

C. Die Bildung der Konkremente.

Mit der Kenntnis der Herkunft der steinbildenden Stoffe und dem Verständnis der Bedingungen, unter denen diese Stoffe im Harn in den unlöslichen Zustand übergehen, dürfen wir an die Frage herantreten, wie sich die Bildung der Harnsteine selbst vollzieht.

Schon von altersher ist bekannt[111], daß die Steine eine Grundsubstanz enthalten, deren Bedeutung für die Entstehung der Steine von Hippokrates an bis in die jüngste Zeit diskutiert worden ist. Hippokrates meinte, daß der Schleim der Niere und der Harnwege sich anhäufe, haften bleibe und dadurch die Entwicklung eines Steines ermögliche. Eine ähnliche Vorstellung bildete sich *Galen. Anton v. Heyde* hat im Jahre 1684 die Grundsubstanz zuerst beobachtet, nachdem er das versteinernde Material in Salpetersäure gelöst hatte. *Stöhelin* sah die Substanz als das leimartige Bindemittel an, das die Partikelchen zusammenhält. *Fourcroy* und *Vauquelin* haben im Jahre 1803 die Substanz systematisch untersucht und sie in Harnsteinen jeder Art gefunden. Sie meinen, daß sie aus einer albuminösen oder gallertartigen Masse bestehe, gewisse Veränderungen eingegangen sei, bevor sie sich in dem Stein festsetzte und eine Rolle bei der Entstehung der Harnsteine spielte. Ihrer Meinung haben sich *Thomson* (1809), *Wollaston* (1810) und *Walther* (1820) angeschlossen. Die konzentrische Schichtung der „organischen" Substanz hat im Jahre 1846 *Heinrich Meckel v. Hemsbach*[112] beschrieben. Nach ihm hängt die Harnsteinbildung von dem Zusammentreffen eines katarrhalisch stagnierenden sauren

Schleimes mit einem passenden Versteinerungsmittel ab. Die Wichtigkeit der Grundsubstanz für die Entstehung der Steine, die von den genannten Autoren mit mehr oder weniger großer Entschiedenheit betont war, ist von anderen bestritten worden. So hat *Florian Heller*[113] (1860) eine besondere Kittsubstanz völlig abgelehnt und die Meinung geäußert, daß ein Teilchen Harnsäure zu einem Stein ebenso heranwächst wie ein kleiner Krystall zu einem großen. Eine ähnliche Auffassung hat *Ultzmann* vertreten. *Wilhelm Ebstein*[111] hat dem organischen Gerüst die entscheidende Rolle für die Entstehung der Steine zugeschrieben. Er fand das Gerüst auch im Harnsand und Harngrieß und in den Harnsäureablagerungen beim Infarkt der Neugeborenen sowie in den Harnsäuresphärolithen, die er in der Niere von Versuchstieren nach Injektion von Harnsäure in die Blutbahn erhielt. Die Gerüstsubstanz stammt nach *Ebstein* entweder aus der Niere selbst, wie beim Harnsäureinfarkt, oder aus den Harnwegen, aus einer Abschilferung der Epithelien. In dem Auftreten dieser Gerüstsubstanz sieht *Ebstein* das Primäre bei der Harnsteinbildung. Er sagt: „Das organische Gerüst ist der Träger für die übrigen steinbildenden Substanzen, welche dem Konglomerat die Härte und Festigkeit geben, indem durch sie das Gerüst petrifiziert wird. Dieses Gerüst, welches auch in Form und Größe dem Konkrement selbst entspricht, ist eine unerläßliche Bedingung für die Weiterentwicklung und das Wachstum der Steine."

Die Auffassung von *Ebstein*, daß zur Bildung eines Steines eine specifische Gerüstsubstanz erforderlich ist, die dem normalen Harn fehlt, hat sich nicht als richtig erwiesen. *Moritz*[114] und *Emil Pfeiffer*[115] haben darauf hingewiesen, daß jeder Krystall, jedes Sediment im sonst normalen Harn ein Gerüst besitzt. *Aschoff*[116] bewirkte in der Blutbahn von Hühnern durch Ureterenunterbindung ein krystallinisches Ausfallen von Harnsäure, von welcher jeder Krystall ein organisches Gerüst hatte. *Schreiber*[117] ließ Harnsäure aus eiweißhaltigen Lösungen krystallisieren und fand in den Krystallen das Eiweiß in gefälltem Zustande.

Es ist selbstverständlich und stimmt mit unseren täglichen Erfahrungen überein, daß beim Vorgange der Krystallisation besonders hoch molekulare und am meisten kolloidale Stoffe eingeschlossen werden. Die Färbung aller Sedimente von Harnsäure und harnsauren Salzen beruht auf einem solchen physikalischen Festhalten von Farbstoffen. Dieses Festhalten ist eine Oberflächenerscheinung. Das Auftreten von Krystallen bedeutet die Entstehung frischer Oberflächen in großer Ausdehnung, an denen die Adsorption vor sich geht. Liegt ein Gemisch mehrerer adsorbierbarer Stoffe vor, so wird dasjenige an der Oberfläche sich niederschlagen, das die Oberflächenspannung am stärksten herabsetzt. Da bereits die kolloidalen Stoffe des normalen Harns nicht von einheitlicher chemischer Natur sind, so wird auch die Gerüstsubstanz in ihrer Zusammensetzung wechseln. Sicher ist, daß sie eiweißartiger Natur sein kann. Weder die Anwesenheit noch die Art der Gerüstsubstanz berechtigt zu der Folgerung, daß ihr bei der Bildung der Sedimente und Steine die führende Rolle zukommt. Schon seit Jahren hat *L. Aschoff* und neuerdings

sein Schüler *Kleinschmidt*[118] entgegen der Theorie von *Ebstein* die Auffassung vertreten, daß die organische Substanz in erster Linie von dem Eiweiß des normalen Harns gebildet wird, keinen Einfluß auf die Krystallisation hat, sondern sich im wesentlichen bei diesem Vorgang passiv verhält.

Die Gerüstsubstanz gewann von neuem Interesse, als die Bildung von Niederschlägen und Konkrementen auf Fällungs- und Entmischungsvorgänge im kolloidalen System zurückgeführt wurde. Nachdem zuerst *Lichtwitz* diesen Weg für die Prozesse in der Galle beschritten hatte, hat *H. Schade*[120] in Experimenten, die den natürlichen Verhältnissen allerdings wenig nahe kommen, versucht, die Entstehung der Harnsteinbildung mit Hilfe kolloidaler Reaktionen zu erklären.

Schade hat Blutplasma mit Aufschwemmungen frisch gefällten Calciumcarbonats und -phosphats und ähnlicher Salze vermischt und durch Fibrinferment eine Fällung bewirkt. Es entstanden Niederschläge von Fibrin (Gerüstsubstanz), das die suspendierten Sedimente einschloß, allmählich an Festigkeit zunahm und zu steinähnlichen Gebilden wurde, die, wie *Kleinschmidt* bemerkt, nicht die geringste Ähnlichkeit mit einem Harnstein haben. Diese Kritik ist, abgesehen von einer Ausnahme, von der bald gesprochen wird, gerechtfertigt.

Daß das Gerüst der Harnsteine aus Fibrin besteht, ist nicht bewiesen und nicht wahrscheinlich. Nur in einer kleinen Zahl der Fälle von Fibrinurie ist eine Lithiasis beobachtet worden[121]. Darin aber ist *Schade* beizustimmen, daß die Gerüstsubstanz durch eine irreversible Kolloidfällung entsteht.

Wenn auch die Reagenzglasversuche von *Schade* wenig dazu beitragen, die Entstehung der Harnsteine zu erklären, so bedeuten doch seine vergleichenden Betrachtungen über Konkrementbildung einen Fortschritt in der Erkenntnis. *Schade* hat als erster darauf hingewiesen — und die Mineralogen haben ihm beigestimmt —, daß die konzentrische Schichtung der Lothringer Rogensteine und der Karlsbader Erbsensteine durch gleichzeitige Fällung von Kolloiden (kolloidales Eisenoxyd, kolloidale Kieselsäure) und Krystalloiden zu stande kommt.

In der konzentrischen Schichtung, die sich schon bei Harnsäuresphärolithen und kugelförmigen Krystallen von Calciumoxalat von mikroskopischer Dimension findet, ist ein Hinweis auf ein langsames Entstehen, bzw. Wachsen der Konkremente gegeben. Nicht alle Harnsteine sind konzentrisch geschichtet. Bei massenhaftem Ausfallen von Harnsäure, wie es bei dem Harnsäureinfarkt der Neugeborenen geschieht, kommt es zum Auftreten kleiner, lockerer Konkremente, die aus einzelnen unregelmäßig verbundenen Sphärolithen bestehen. Diese Gebilde ähneln nach der Art ihrer Entstehung und nach ihrem Aussehen den „künstlichen Harnsteinen“ *Schades.* Entsteht aus den oben angeführten Gründen ein Sediment, so kann dieses zu einem Konkrement nur dann zusammenkleben, wenn seine Ausscheidung gehindert ist. Ein solches strukturloses Gebilde entsteht, wie *Kleinschmidt* hervorhebt und mit einem

wichtigen Beispiel belegt, schnell. Aus diesem Entstehungsmodus leitet *Kleinschmidt* eine Einteilung der Harnsteine her, die sehr zweckmäßig erscheint.

Die Einteilung nach dem Fundort (Nierenbecken, Harnleiter, Blase etc.) hat keine Beziehungen zur Genese der Steine. *Ebstein* hat die Steine nach ihrer chemischen Zusammensetzung getrennt in Harnsäuresteine, Uratsteine, Xanthinsteine, Oxalatsteine, Cystinsteine, Phosphatsteine und Steine von kohlensaurem Kalk. So wichtig die Kenntnis der chemischen Natur eines Konkrements ist, so besteht doch nur ein sehr kleiner Teil von ihnen aus einem einheitlichen Material. *Kleinschmidt* unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Steinbildung. Die primäre Bildung entsteht schnell durch ein massenhaftes Ausfallen und Zusammenbacken von Krystallen und führt zu den kleinen lockeren Gebilden, die soeben erwähnt wurden. Die sekundäre Steinbildung setzt einen primär entstandenen oder von außen eingebrachten Kern voraus. Sie führt im Laufe längerer Zeit, oft von Jahren, zu konzentrisch geschichteten Gebilden von verschiedener Größe und Farbe und oft komplizierter chemischer Zusammensetzung.

Die Entstehung der Steinkerne.

Die große Häufigkeit der Nierensteine im Kindesalter weist darauf hin, daß der Harnsäureinfarkt der Neugeborenen eine wichtige Quelle der Steinkerne ist. Der Harnsäureinfarkt ist nach *Aschoff* nichts anderes als eine Sedimentbildung in der Niere. Eine solche muß aber keineswegs zu einer Steinbildung führen; nur ein geringer Bruchteil der pflanzenfressenden Tiere leidet an Harnkonkrementen, während sie doch ständig einen trüben Harn secernieren. Damit ein Krystall zu einem Stein wächst, ist es nötig, daß er in den Harnwegen haftet.

Obgleich spezielle Untersuchungen über diese Frage nicht existieren, ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß der Harn die Harnwege nicht benetzt, d. h. daß seine Kohäsion größer ist als seine Adhäsion. Beim Aufschneiden von Nierenbecken, Ureter und Blase kann man kein Haften von Harn bemerken.

Es erscheint nun möglich, daß eine Benetzung von Wand durch Harn aus zwei Gründen eintritt: entweder durch Veränderung des Harns oder durch Veränderung der Wand. Da über die Oberflächenspannung von festen zu flüssigen Körpern und besonders von Gelen zu Flüssigkeiten fast nichts bekannt ist, so bewegen wir uns hier auf wenig gesichertem Boden. Die auf S. 263 bis 265 mitgeteilten Beobachtungen über Oberflächenerscheinungen auf Harnen, die mit Sedimentum lateritium entleert werden, zeigen, daß bei diesen Harnen die Kohäsion stark herabgesetzt ist und eine Ausbreitung und ein Haften am Glase stattfindet. Wenn der gleiche Vorgang an den Schleimhäuten der Niere und der Harnwege vor sich ginge, so wäre ein Verständnis für das Festhalten von Krystallen gewonnen. Daß ein solches Haften bei der Sektion gefunden wird, ist bekannt. *Ebstein* bemerkt, daß man braunschwarze klumpige Massen in den untersten Abschnitten der Sammelröhren und in größerer Menge auf der Schleimhaut der Nierenkelche und des Nierenbeckens beobachtet, und daß

diese Massen aus offenbar miteinander verklebten, in reichliches eiweißartiges Material eingebetteten Harnsäurekügelchen bestehen. Inwieweit träger Harnfluß, abnorme Gestaltung des Nierenbeckens das Haften der Sedimente begünstigen, ist nicht zu entscheiden.

Das Auftreten und Haften eines Harnsäuresedimentes führt am häufigsten zur Bildung von Steinkernen, die nach *Beneke*[111] in 73·8%, nach *Ultzmann*[111] in 80·9% aus Harnsäure bestehen. Es ist nun von theoretischer und praktischer Bedeutung, daß jeder feste Stoff, der in die Harnwege gelangt, zum Kern werden kann, so Fibringerinnsel, Blutkoagula, Bakterienhaufen, Schleimhautfetzen, Distomumeier, Fremdkörper aus dem verschiedensten Material. Diese Stoffe haben nichts anderes gemeinsam, als daß in den Harnwegen eine fremde Oberfläche auftritt, die die Ursache zu sekundären Vorgängen werden kann.

Eine fremde Oberfläche kann aber auch entstehen durch Veränderung der epithelialen Auskleidung der Harnwege. Es ist sehr wohl denkbar, daß eine starke Epithelabschilferung Verhältnisse schafft, die der Grenzfläche Harn—Luft analog sind, an der ein Niederschlag haften oder ein Vorgang sich abspielen kann, wie an den echten Steinkernen.

Die sekundäre Steinbildung.

Die sekundäre Steinbildung ist ein Vorgang an einer dem Harne fremden Oberfläche. An dieser werden durch Oberflächenwirkung Niederschläge festgehalten und Kolloide gefällt. Die Beobachtung von *Schade* an Salzsuspensionen in Blutplasmalösungen zeigen, daß bei zeitlicher Aufeinanderfolge der Fibrinfällungen beide Bestandteile der Flüssigkeit, das Fibrin sowohl wie die suspendierten Niederschläge, in der Schicht fixiert werden. Es ist sehr wohl möglich, daß das konzentrische Wachsen der Steine auf diese Weise zu stande kommt. Der Verlauf muß dann folgender sein: Bei Gegenwart eines Kernes kommt es durch Zustandsänderung in dem kolloidalen System des Harnes zu einer Sedimentbildung. Der fein verteilte Niederschlag haftet an der Oberfläche des Kernes und gleichzeitig werden Kolloide und Farbstoffe absorbiert.

Bei dieser Art der sekundären Steinbildung, der ein Sediment vorausgehen muß, ist also weder der Krystall noch das Kolloid das Formbestimmende; beide werden gleichzeitig nach den gleichen Gesetzen durch Oberflächenwirkung festgehalten.

Daß diese Art der Steinbildung nicht die einzige ist, lehren die zwar spärlichen, aber sehr interessanten Eiweißsteine. So haben *Morawitz* und *Adrian*[122] konzentrisch geschichtete „Steine“ von dunkelbrauner Farbe und weicher Konsistenz beschrieben, die sich um einen Kern von Calciumphosphat gebildet hatten. Die Konkremente bestanden im wesentlichen aus einer eiweißartigen Substanz. In diesem Falle (einige ähnliche finden sich in der Literatur[123, 124]) ist also eine Versteinerung des in Schichten gefällten Kolloids ausgeblieben, und es entsteht die Frage, ob hier ein Sediment nie bestanden hat. Aus der Krankengeschichte geht hervor, daß früher nach Anfällen von

Nierenkolik der Harn trübe war und reichlich Fetzen (Lamellen der Eiweißsteine) enthalten hat. Während der klinischen Beobachtung scheint eine Sedimentbildung nicht eingetreten zu sein. Wichtig ist, daß die Form eines Steines auch unter diesen Verhältnissen, wo eine Versteinerung nicht besteht, gewahrt ist.

Das Ausbleiben der Ablagerung von Harnsäure oder Harnsalzen in Gebilden, die durch Kolloidfällung entstanden sind, ist aber sicher die Ausnahme. Es ist bereits oben auf die Verkalkung des schillernden Häutchens auf dem Harn bei Phosphaturie hingewiesen worden, das physikalisch ebenso eine Schicht gefällten Kolloids darstellt wie die Schicht eines Eiweißsteines. Ähnliche Vorgänge sind häufig. So finden wir in der Nubecula des normalen klaren Harns Ablagerung von Steinbildnern. Gelegentlich kann man bei Gonorrhoikern auch im klaren Harn Fäden von kreidigem Aussehen beobachten, das durch massenhafte Ablagerung von phosphorsaurem Kalk verursacht wird. (Tafel XVII, 2.) *Fr. Hofmann*[125] hat in der Blase von Hammeln große weiche Konkremente gefunden, die durch Ablagerung von unlöslichen Salzen der alkalischen Erden in Sperma, das in die Blase gelangt war, zu stande gekommen waren. *Lichtwitz*[126] hat darauf hingewiesen, daß die pathologische Verkalkung immer nur Bezirke befällt, in denen eine Kolloidfällung (Gerinnung) stattgefunden hat. Die Verkäsung, die hyaline Degeneration, die Koagulationsnekrose und die „Verfettung" (tropfige Entmischung) sind ihrem Wesen nach Kolloidfällungen. In diesen Massen ist der schützende Einfluß, den gelöste Kolloide auf die Löslichkeit haben, verloren gegangen. Dadurch sind die Lösungsbedingungen denen des Wassers ähnlicher oder gleich geworden. Es müssen also die kohlensauren und phosphorsauren Salze der alkalischen Erden, die im Blute durch das gelöste Eiweiß in übersättigter Lösung gehalten werden, in diesen Bezirken ausfallen. Durch diese Fällung wird die Konzentration der Stoffe verringert. Es müssen dann, solange ein osmotischer Austausch mit den Säften des Körpers möglich ist, die Salze in die koagulierten Massen hineindiffundieren, um dort wiederum auszufallen. So wird es verständlich, daß im Zustand der Kolloidfällung befindliche Gewebe ungeheure Mengen Kalk aufstapeln.

Wenn also in den Harnwegen um einen Steinkern oder an einer veränderten Schleimhaut eine Kolloidfällung auftritt, so können sich in diesen Partien Stoffe, die sich im Harn in durch Kolloidschutz bedingter übersättigter Lösung befinden, niederschlagen. Außer den erwähnten Beispielen bieten auch die Verkalkungen in der Niere nach Sublimatvergiftung (das Sublimat ist ein energisches Kolloidfällungsmittel) und die Verkalkung von Schleimhautfetzen der Blase, wie sie z. B. von *L. Traube*[111] bei Flecktyphus beobachtet wurden, ein deutliches Bild dieses Vorganges.

Diese Art der sekundären Steinbildung der auf eine primäre Kolloidfällung (Bildung von Gerüstsubstanz) folgenden Ablagerung von Harnsäure oder Harnsalzen ist von dem ersterwähnten Modus prinzipiell dadurch verschieden, daß sie auch im klaren Harn erfolgen kann, also ohne Bildung von

Sedimenten. Ob durch Kolloidgerinnung um einen Steinkern ein Eiweißstein entsteht oder ob eine jede Schicht durch Steinbildner verhärtet wird, wird von der Möglichkeit der Diffusion in die Schicht abhängen. Blut- und Fibringerinnsel haben nach *Ebstein* nur eine geringe Neigung zur Inkrustation.

Viele Harnsteine haben neben ihrer konzentrischen Schichtung eine radiäre Streifung, die durch die Steinbildner, die Krystalle, bedingt ist. Es ist schwer zu verstehen, daß eine gesetzmäßige Richtung der Krystalle entstehen könnte bei dem ersten Modus der sekundären Steinbildung, dem Wachsen durch Anlagerung von Sediment. Bei der zweiten Art, dem Auskrystallisieren in der Schicht des gefällten Kolloidmantels, erscheint die Vorstellung plausibel, daß die radiäre Richtung bewirkt wird durch das Hineindiffundieren der Lösung, durch Auskrystallisieren an einer Stelle und durch Wachsen der Krystalle.

Neben der Kenntnis der physikalisch-chemischen (formalen) Genese der Harnkonkremente ist für den Arzt die ätiologische (kausale) Genese von der größten Bedeutung. Die frühere allgemeine Anschauung, daß die Harnsteine durch einen entzündlichen (katarrhalischen) Prozeß in den Harnwegen entstehen, ist von *Aschoff* und *Kleinschmidt* einer Kritik unterzogen worden. *Aschoff* und *Kleinschmidt* unterscheiden scharf zwischen entzündlicher und nichtentzündlicher Steinbildung. Nach ihrer Meinung sind die entzündlichen Steinbildungen charakterisiert durch den Gehalt der Konkremente an phosphorsaurer Ammoniakmagnesia, harnsaurem Ammoniak und Kalksalzen, während die nicht entzündlichen Kernsteine einer vorübergehenden oder länger dauernden Übersättigung des Harns mit der betreffenden Substanz ihre Entstehung verdanken.

Gegen diese Abgrenzung sind sowohl vom chemischen wie vom klinischen Standpunkte Bedenken und Einwände zu erheben.

Fast jeder Harn ist in bezug auf die Steinbildner übersättigt, wie in den vorhergehenden Kapiteln auseinandergesetzt worden ist. Nicht die Übersättigung, sondern die Aufhebung derselben, d. i. die Störung im kolloidalen Milieu, bewirkt das Auftreten von einem Sediment. Ein Sediment ist aber noch kein Konkrement. Daß Sedimente ohne Entzündung entstehen können und wohl meistenteils entstehen, ist ohne Zweifel. Wenn als ein möglicher Modus der zur Niederschlagsbildung führenden Kolloidführung die Reaktion der normalen Harnkolloide mit in den Harn gelangten Eiweißkörpern (analog der Nubeculabildung) genannt ist, so ist zu bemerken, daß auch die Albuminurie nicht die Folge einer entzündlichen Affektion der Niere oder der Harnwege zu sein braucht. Wenn *Aschoff* und *Kleinschmidt* als entzündliche Steinbildungen nur solche gelten lassen, die Ammoniumsalze enthalten, so ist diese Gruppe einerseits viel zu eng, anderseits zu weit abgegrenzt. Es ist sicher, daß Tripelphosphate im frisch entleerten Harn auch ohne entzündliche Prozesse in den Harnwegen und ohne ammoniakalische Harngärung vorkommen. Aber dieses Ereignis ist selten und ohne praktische Bedeutung. Daß aber ein sehr großer Teil der katarrhalischen Prozesse in den Harnwegen mit saurer Harn-

reaktion und ohne Harnstoffzersetzung verläuft, darf nicht außer acht gelassen werden.

Es kann also sehr wohl auch ein Teil der Steine, die kein Ammoniak enthalten, auf dem Boden einer Entzündung entstanden sein, wenn bei einer solchen überhaupt Bedingungen für die Entstehung und das Haften eines Sedimentes oder eines Kernes vorhanden sind.

Daß entzündliche oder katarrhalische Prozesse nicht nur bei alkalischer oder ammoniakalischer Reaktion solche Bedingungen schaffen, kann aber wohl keinem Zweifel unterliegen. Es können durch Beimengungen von Schleim, Eiter, Blut und in seltenen Fällen Fibrin aus den bereits zur Genüge erwähnten Gründen die Löslichkeitsbedingungen der Steinbildner verschlechtert werden; es können Kerne (Schleimfäden, Bakterienhaufen etc.) entstehen, in denen Steinbildner jeder Art ausfallen; und es können endlich durch Schwellung, Epithelabschilferung Veränderungen der Oberfläche der Harnwege gesetzt werden, an denen Niederschläge von Kolloiden und Krystalloiden haften.

Daß Harnsteine ohne Entzündung entstehen, ist nicht nur physikalisch-chemisch möglich, sondern nach klinischen und anatomischen Erfahrungen als sicher anzunehmen. Trotz der Häufigkeit der Pyelitis im Säuglings- und Kindesalter darf das so reichliche Vorkommen von Harnsäuresteinen bei Kindern als Folge des Harnsäureinfarktes in diesem Sinne gedeutet werden.

Daß *Aschoff* die Lehre von der ausschließlichen entzündlichen Genese der Harnsteine umgestoßen hat, bedeutet zweifellos einen wichtigen Fortschritt, wenn es auch nach dem Stande unseres Wissens kaum möglich erscheint, bei einer großen Zahl von Konkrementen die kausale Genese klar zu erkennen.

Literatur: [1] *W. His* und *Paul*, Physik.-chem. Unters. ü. das Verhalten der Harnsäure u. ihrer Salze in Lösungen. Zt. f. phys. Chem. **1900**, 31, 1 u. 65, u. Verhandl. d. 18. Kongr. f. i. Med. Wiesbaden **1900**, S. 425. — [2] *v. Rothmund*, Löslichkeit u. Löslichkeitsbeeinflussung. Bd. VII des Handbuches der angewandten physik. Chemie. Leipzig **1907**. — [3] *R. Höber*, Die Acidität des Harns vom Standpunkt der Ionenlehre. B. z. chem. Phys. u. Path. **1903**, 3, 525. — [4] *Umber*, Lehrbuch der Ernährung u. der Stoffwechselkrankheiten. Berlin-Wien **1909**. — [5] *Gudzent*, Physik.-chem. Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure in Lösungen. Zt. f. phys. Chem. **1909**, 60, 25, 38. Physikal.-chem. Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze im Blute. Zt. f. physiol. Chem. **1909**, 63, 455. — [6] *Wo. Pauli*, Untersuchg. über physik. Zustandsänderungen der Kolloide V. (Die elektrische Ladung von Eiweiß.) B. z. chem. Phys. u. Path. **1906**, 7, 531. — [7] *Wo. Ostwald*, Grundriß der Kolloidchemie. Dresden **1911**. — [8] *R. Zsigmondy*, Zur Erkenntnis der Kolloide. Jena **1905**. — [9] *L. Lichtwitz*, 1. Experiment. Untersuchg. ü. die Bildung v. Niederschlägen in d. Galle. A. f. kl. Med. **1907**, 92, 100; 2. Zur Genese der Gallensteine. D. med. Woch. **1908**, Nr. 12. — [10] *G. Klemperer*, Untersuchg. ü. d. Lösungsverhältnisse der Harnsäure im Urin. Verh. d. 20. Kongr. f. i. Med. Wiesbaden **1902**, 219. — [11] *Huppert* in *Neubauer* u. *Vogel*, Analyse des Harns. 9. Aufl. Wiesbaden **1890**. — [12] *Landwehr*, Tierisches Gummi, ein normaler Bestandteil des menschlichen Harns. Zbl. f. med. Wiss. **1885**, 369. — [13] *Baisch*, Über die Natur der Kohlenhydrate des normalen Harns. Zt. f. phys. Chem. **1893**, XXIII, 193; **1894**, XIX, 339; **1894**, XX, 249. — [14] *Salkowski*, Zur Kenntnis der alkoholunlöslichen, bzw. kolloidalen Stickstoffsubstanzen im Harn. Berl. kl. Woch. **1905**, Nr. 51, 52. — [15] *C. A. H. Mörner*, Untersuchg. über die Proteinstoffe u. die eiweißfällenden Substanzen des normalen Menschenharns. A. sk. f. Phys. **1895**, 6, 332. — [16] *Determeyer* u. *Wagner*, Untersuchg. über die Bedingungen der Lösung und der Fällung der Harnsäure im Harn.

Biochem. Zt. **1908**, 7, 838. — [17] *L. Lichtwitz* u. *O. Rosenbach*, Über die Kolloide des normalen menschlichen Urins. I. Zt. f. phys. Chem. **1909**, 61, 117. — [18] *P. Eliacheff*, Mém. d. l. Soc. de Biol. **1891**, 3. — [19] *Kunoji Sasaki*, Bestimmung der nichtdialysablen Stoffe des Harns. B. z. chem. Phys. u. Path. **1907**, IX, 386. — [20] *M. Savarè*, Der Gehalt des Frauenharns an adialysablen Stoffen unter norm. u. pathol. Verhältnissen. B. z. chem. Phys. u. Path. **1907**, IX, 401; **1908**, XI, 71. — [21] *L. Lichtwitz*, Untersuchg. über Kolloide im Urin. III. Zt. f. phys. Chem. **1911**, 72, 215. — [22] *O. Höper*, Über die Entstehung der Harncylinder. Inaug.-Diss. Göttingen **1912**. — [23] *Ebbecke*, Über die Ausschd. nichtdialysabler Stoffe durch den Harn unter norm. u. path. Verhältnissen. Biochem. Zt. **1908**, 12, 485. — [24] *W. Ebstein* u. *N. Nikolaier*, Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Virchows A. **1896**, 143, 337. — [25] *O. Minkowski*, Untersuchg. zur Phys. u. Path. der Harnsäure bei Säugetieren. A. f. exp. Path. **1898**, 41, 375. — [25a] *I. Orth*, Sitz.-Berichte d. kgl. pr. Akad. d. Wissenschaften. **1911**, S. 324. — [26] *L. Lichtwitz*, Die Konzentrationsarbeit der Niere. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1911**, 65, 128; Verhandl. des Kongr. f. i. Med. Wiesbaden **1910**, 758. — [27] *Zangger*, Über Membranen u. Membranfunktionen. Asher-Spiros Erg. d. Phys. — [28] *H. Freundlich*, Capillarchemie, Leipzig **1909**. — [29] *Wo. Pauli* u. *M. Samec*, Über Löslichkeitsbeeinflussung von Elektrolyten durch Eiweißkörper. Biochem. Zt. **1909**, 17, 235. — [30] *H. Bechhold* u. *I. Ziegler*, Vorstudien über Gicht. Biochem. Zt. **1909**, 20, 189. — [31] *H. Bechhold*, Die Kolloide in Biologie u. Medizin. Dresden **1912**. — [32] *Peyer*, Die Phosphaturie. Volksmanns Samml. klin. Vorträge. **1889**, Nr. 336. — [33] *H. Leo*, Über Alkalinurie. A. f. kl. Med. **1902**, 73, 604. — [34] *H. Senator*, Die Erkrankungen der Niere in Nothnagels Handbuch d. spez. Path. u. Ther. Wien **1902**, S. 67. — [35] *A. Albu* u. *C. Neuberg*, Phys. u. Path. des Mineralstoffwechsels. Berlin **1906**. — [36] *Levene* u. *Medigseceanu*, The action of gastrointestin juices on nucleic acids. J. of Biolog. Chem. **1911**, 9, 375. — [37] *London*, *Schittenhelm* u. *Wiener*, Verdauung u. Resorption von Nucleinsäure im Magendarmkanal. Zt. f. phys. Chem. **1912**. 77, 86. — [37a] *Grosser* u. *Husler*, Über das Vorkommen von Glycerophosphatase in tierischen Organen. Biochem. Zt. **1912**, 39. 1. — [38] *Starkenstein*, Die biolog. Bedeutung der Inositphosphorsäure. Biochem. Zt. **1910**, 30, 56. — [39] *L. I. Henderson*, Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im Organismus. Asher-Spiros Ergebnisse der Physiol. 8. Jg. **1909**, 254. — [40] *Rüdel*, Über die Resorption u. Ausscheidung von Kalksalzen bei rachitischen Kindern. A. f. exp. Path. **1894**, 33, 90. — [41] *v. Noorden*, Therapie der Stoffwechselkrankheiten, in Lehrbuch der Therapie innerer Krankheiten von *Krause* und *Garré*. **1911**, II. — [42] *Renvall*, Zur Kenntnis des P-, Ca- und Mg-Stoffwechsels bei erwachsenen Menschen. A. sk. f. Phys. **1904**, 16. — [43] *Bertram*, Zt. f. Biol. **1878**, 14. — [44] *Blauberg*, Exp. Beitr. zur Frage über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling. Zt. f. Biol. **1900**, 40. — [45] *Th. Rumpf*, Über die Behandlung der mit Gefäßverkalkung einhergehenden Störungen der Herztätigkeit. Berl. kl. Woch. **1897**, Nr. 13. — [46] *Hirschler* und *v. Terray*, Über die Bedeutung der anorgan. Salze im Stoffwechsel des Organismus. Zt. f. kl. Med. **1905**, 57, 137. — [47] *Bunge*, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, **1901**. — [48] *G. Klemperer*, Über Phosphaturie, ein Beitrag zur Prophylaxe der Nierensteine. Th. d. G. **1908**, 49, 3. — [49] *Minkowski*, Die Phosphaturie, v. Leydens Handbuch d. Ernährungstherapie. **1903**, Bd. II. — [50] *Soetbeer*, Über Phosphaturie, A. f. kl. Med. **1901**, 72, 533; Jahrb. f. Kind. **1901**, 54, 1. — [51] *Tobler*, Phosphaturie u. Calcariurie. A. f. exp. Path. **1904**, 52, 116. — [52] *Moll*, Beitrag zur Ernährungstherapie der mit Phosphaturie einhergehenden Neurosen im Kindesalter. Prag. med. Woch. **1905**, 30, Nr. 42. — [53] *L. Langstein*, Zur Klinik der Phosphaturie. Med. Kl. **1906**, S. 406. — [54] *Sendtner*, Zur Phosphaturie. Münch. med. Woch. **1888**, Nr. 40. — [55] *Soetbeer* u. *Krieger*, Über Phosphaturie. A. f. kl. Med. **1902**, 72, 553. — [56] *J. v. Kittlitz*, Beitrag zur Kenntnis der Phosphaturie. Inaug.-Diss. Leipzig **1909**. — [57] *W. Ramsden*, Abscheidung fester Körper in den Oberflächenschichten von Lösungen und „Suspensionen“. Zt. f. physikal. Chem. **1904**, 47, 336. — [58] *W. H. Metcalf*, Über feste Peptonhäutchen auf einer Wasserfläche und die Ursache ihrer Entstehung.

Zt. f. physikal. Chem. **1905**, 52, 1. — [59] *Billard*, Über die Oberflächenspannung des Harns einiger Herbivoren. Cpt. r. de. Biol. **1905**, 58, 369. — [60] *L. Lichtwitz*, Das schillernde Häutchen auf dem Harn bei Phosphaturie. Verh. d. Kongr. f. i. Med. Wiesbaden **1912**. — [61] *Henderson* in Neubauer-Hupperts Analyse des Harns. 11. Aufl. **1910**, S. 27. — [62] *D. Gerhardt* u. *Schlesinger*, Über die Kalk- und Magnesiaausscheidung beim Diabetes mellitus und ihre Beziehung zur Ausscheidung abnormer Säuren. A. f. exp. Path. **1899**, 42, 82. — [63] *C. v. Noorden*, Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. Berlin **1910**. — [64] *Moraczewski*, Ein Beitrag zur Kenntnis der Phosphaturie. Zbl. f. i. Med. **1905**, 401. — [65] *Umber*, Atropinbehandlung der Phosphaturie. Th. d. G. **1912**, 53, 97. — [66] *Prout*, On the nature and treatment of stomach and renal diseases, deutsch von Krupp. Leipzig. **1843**. — [67] *Golding Bird*, Lectures on the physical and pathol. characters of urinary deposits. **1846**. — [68] *Cantani*, Spez. Path. u. Ther. der Stoffwechselkrankheiten, deutsch von S. Hahn. Berlin **1880**. — [69] *Fürbringer*, Zur Lehre vom Diabetes mellitus. A. f. kl. Med. **1875**, XVI, 499. — [70] *Dunlop*, The excretion of oxalic acide in Urine and its bearing in the clinical condition known an Oxalurie. J. of Path. and Bact. **1896**. — [71] *Autenrieth* u. *Barth*, Über Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Zt. f. phys. Chem. **1902**, 35, 376. — [72] *A. Nathansohn*, Der Stoffwechsel der Pflanzen. Leipzig **1910**. — [73] *Mohr* u. *Salomon*, Untersuchg. zur Phys. u. Path. der Oxalsäurebildung u. Ausscheidung beim Menschen. A. f. kl. Med. **1901**, 70, 486. — [74] *G. Klemperer*, Über Entstehung und Verhütuug der oxalsauren Niederschläge im Urin. Berl. kl. Woch. **1901**, S. 1289. — [75] *Abeles*, Über alimentäre Glykosurie. Wr. kl. Woch. **1892**, Nr. 19 u. 20. — [76] *F. Lommel*, Über die Herkunft der Oxalsäure im Harn. A. f. kl. Med. **1899**, 63, 599. — [77] *Salkowski*, Über Entstehung u. Ausscheidung der Oxalsäure. Berl. kl. Woch. **1900**, S. 434. — [78] *Gaglio*, Über die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds u. der Oxalsäure im tierischen Organismus. A. f. exp. Path. **1887**, 22, 233. — [79] *G. Klemperer* u. *Tritschler*, Untersuchg. über Herkunft u. Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalsäure. Zt. f. kl. Med. **1902**, 44, 337. — [80] *Stradomsky*, Die Bedingungen der Oxalsäurebildung im menschlichen Organismus. Virchows A. **1901**, 163, 304. — [81] *J. Pohl*, Über den oxydat. Abbau der Fettkörper im tierischen Organismus. A. f. exp. Path. **1896**, 37, 413. — [82] *J. Pohl*, Experimenteller Beitrag zum Oxalsäurestoffwechsel. Zt. f. exp. Path. **1910**, VIII, 308. — [83] *Faust*, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. A. f. exp. Path. **1900**, 44, 207. — [84] *Auerbach*, Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge im Tierkörper. Virchows A. **1879**, 77, 226. — [85] *W. Mills*, Über die Ausscheidung der Oxalsäure durch den Harn. Virchows A. **1885**, 99, 305. — [86] *Lüthje*, Zur physiol. Bedeutung der Oxalsäure. Zt. f. kl. Med. **1898**, 35, 271; **1900**, 39, 400. — [87] *P. Mayer*, Über unvollkommene Zuckeroxydation im Organismus. D. med. Woch. **1901**, S. 243 u. 262. — [88] *Minkowski*, Die Oxalurie, in v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie. **1902**, II. Bd. — [89] *Frerichs* u. *Wöhler*, Annal. der Chemie u. Pharmazie. 65, 430. — [90] *Cipollina*, Über die Oxalsäure im Organismus. Berl. kl. Woch. **1901**, S. 544. — [90a] *Satta* u. *Gastaldi*, Über die behauptete Herkunft der Oxalsäure aus Glykokoll. A. p. l. science méd. **1908**, Nr. 3/4. — [91] *Kühne*, Lehrbuch d. physiol. Chemie. Leipzig **1868**, S. 511. — [92] *Monari*, zit. nach Malys Jahresber. d. Tierchemie. 19, 296. — [93] *G. Meißner*, Zt. f. rat. Med. **1868**, 31, 283. — [94] *C. Voit*, Zt. f. Biol. **1868**. 4, 77. — [95] *E. Schunck*, Oxalsaures Ammoniak als Bestandteil des menschl. Urins. Proc. roy. soc. **1867**, 15, 259; **1868**, 16, 140. — [96] *Salkowski*, Über die Bestimmung der Oxalsäure u. das Vorkommen von Oxalsäure im Harn. Zt. f. phys. Chem. **1900**, 29, 437. — [97] *Luzzatto*, Zur Physiol. der Oxalsäure u. Oxalsäure im Harn. Zt. f. phys. Chem. **1903**, 37, 225. — [98] *Schultzen*, A. f. Anat. u. Phys. **1868**, 179 u. 720. — [99] *Kisch*, Zur Kenntnis der Oxalsäureausscheidung bei Lipomatosis universalis. Berl. kl. Woch. **1892**, Nr. 15. — [100] *Kisch*, Über Oxalsäureausscheidung bei Diabetes mell. D. med. Woch. **1893**, Nr. 28. — [101] Zitiert bei *Naunyn*, Der Diabetes mell. in Nothnagels Handbuch der spez. Path. u. Ther. Wien **1898**, Bd. VII. — [102] *A. Mayer*, Über die Bildung u. die Ausscheidung der Oxalsäure bei Infektionskrankheiten. A. f. kl. Med. **1907**, 90, 425. — [103] *Oswald*, Lehrbuch d. chem. Pathologie. Leipzig **1907**, S. 464. — [104] *O. Minkowski*, Die

Gicht in Nothnagels Handb. der spez. Path. u. Ther. Wien **1903**. — [105] *G. Meißner*, Der Harn der Vögel. Zt. f. rat. Med. **1868**, 31, 162. — [106] *Overton*, Studien über die Narkose. Jena **1901**. — [107] *L. Lichtwitz*, Über Beziehungen der Kolloide zur Löslichkeit der Harnsäure u. harnsauren Salze. Zt. f. phys. Chem. **1910**, 64, 144. — [108] *Magnus-Levy*, Über den Stoffwechsel bei akuter u. chron. Leukämie. Virchows A. **1898**, 152, 107. — [109] *Brugsch* u. *Schittenhelm*, Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen. Jena **1910**. — [110] *M. Hindhede*, Untersuchg. über den Einfluß einiger Nahrungsmittel auf die Löslichkeit der Harnsäure. A. sk. f. Phys. **1912**, 26, 384. — [111] Die ältere Literatur ist zitiert nach *W. Ebstein*, Die Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden **1884**. — [112] *H. Meckel v. Hemsbach*, Mikrogeologie. Berlin **1856**. — [113] *Florian Heller*, Die Harnkonkretionen. Wien **1860**. — [114] *Moritz*, Über den Einschluß von organ. Substanz in den krystallis. Sedimenten des Harnes, bes. denen der Harnsäure. Verh. d. 14. Kongr. f. i. Med. **1896**. — [115] *Emil Pfeiffer*, Ätiologie u. Therapie der harnsauren Steine. Verh. d. 5. Kongr. f. i. Med. **1886**. — [116] *L. Aschoff*, Histolog. Untersuchg. über die Harnsäureablagerungen. Verh. d. D. Path. Ges. Meran **1900**. — [117] *Schreiber*, Über sog. Schatten d. Harnsäurekrystalle. Virchows A. **1898**, 153. 147. — [118] *Kleinschmidt*, Die Harnsteine. Berlin **1911**. — [119] *L. Aschoff*, Über Konkrementbildungen. Verh. d. 5. intern. path. Kongr. Turin **1912**, S. 327. — [120] *H. Schade*, Beitr. zur Konkrementbildung u. Entstehung der Harnsteine. M. med. Woch. **1909**, H. 1/2; **1911**, S. 723. — [121] *Hersch-Ben Kutner*, Über Fibrinurie. Inaug.-Diss. Berlin **1907**. — [122] *Morawitz* u. *Adrian*, Eiweißsteine. Mitt. a. d. Gr. **1907**, 17, 579. — [123] *Peipers*, Über eine besondere Form von Nierensteinen. M. med. Woch. **1894**, 531. — [124] *Küster*, D. Chir. 526, S. 401. — [125] *Fr. Hofmann*, Entstehung v. Harnsteinen durch fremde Körper in der Blase. A. d. Heilk. **1874**. 5/6; zit. nach Maly, **1875**, 5, 149. — [126] *L. Lichtwitz*, Über die Bedeutung der Kolloide für die Konkrementbildung u. Verkalkung. D. med. Woch. **1910**. — [127] *L. Lichtwitz* und *W. Thörner*, Zur Frage der Oxalsäurebildung und -ausscheidung beim Menschen. Berl. kl. Woch. **1913**, 869.

Fettsucht.

Von **Prof. Dr. Theodor Brugsch,** Berlin.

Definition.

Unter Fettsucht, Korpulenz (Adipositas, Obesitas, Lipomatosis universalis, Polysarkia, Fettleibigkeit) versteht man einen Zustand des Organismus, bei dem das Normalgewicht infolge starken Fettgehaltes wesentlich überschritten ist. Es sind die Begriffe „Normalgewicht“ und „wesentlich“ näher zu definieren, obwohl zunächst schon das Schönheitsgefühl des Laien wie die Erfahrung des Arztes ohne zahlenmäßige Angaben den Fettsüchtigen erkennen lassen. Es ist die Fettsucht nicht nur eine vom ästhetischen Standpunkte aus zu wertende Anomalie des Ernährungszustandes des Menschen, sondern eine pathologische Erscheinung, die in ihrer Rückwirkung auf die Organe des Körpers, vor allem des Kreislaufes, von ungünstiger Bedeutung ist; und hierin liegt das praktisch ärztliche Interesse an dieser Anomalie und stempelt sie zum „Pathos“.

Wollte man sich in der Beurteilung der Fettsucht lediglich nach ästhetischen Gesichtspunkten richten, so würden sich die Geschmacksrichtungen vieler, besonders orientalischer Völkerschaften sehr erheblich mit denen unserer europäischen kreuzen, welch letztere sich das griechische Schönheitsideal zu eigen gemacht haben. Wie schon Xenophon von einer kleinasiatischen, mit Kastanien zu einem Fettmonstrum gemästeten Königin berichten kann, so lieben auch heute noch manche Völker Asiens und Afrikas gerade die fettsüchtigen Frauen.

Das Normalgewicht und seine Berechnung.

Ein allgemeines Normalgewicht für den Mann wie für die Frau läßt sich nicht angeben, weil hier große Differenzen vorhanden sind hinsichtlich des Alters und der Körperlänge; es soll nicht dabei verschwiegen werden, daß auch gleich große Menschen desselben Geschlechts und derselben Altersstufe erhebliche Differenzen im Körpergewicht aufweisen können, ohne daß man von pathologischer Fettanhäufung zu sprechen berechtigt ist, lediglich bedingt durch eine differente Entwicklung des Skeletts und der Körpermuskulatur (vgl. den Typus des konstitutionellen Asthenikers und des Athleten). Aus diesem Grunde sind die Angaben des sog. Normalgewichts als mittleren Durchschnittsgewichtes stets relative und müssen zum mindesten auf das Lebensalter und auf die Körpergröße bezogen werden.

Im folgenden geben wir die *Hassing*sche Tabelle wieder (entnommen *Vierodts*[1] Daten und Tabellen).

Körperlänge *cm*	15—24 Jahre	25—29 Jahre	30—34 Jahre	35—39 Jahre	40—44 Jahre	45—49 Jahre	50—54 Jahre	55—59 Jahre	60—64 Jahre	65—69 Jahre
150	53·43	56·28	57·10	59·37	60·00	60·02	60·02	60·02	58·12	—
152	54·27	56·14	57·94	59·40	60·30	60·71	60·71	60·71	59·20	—
154	55·00	56·98	58·36	57·43(?)	60·62	61·37	61·37	61·37	60·20	—
156	55·72	57·23	58·94	59·87	61·18	62·02	62·07	62·17	61·37	—
158	56·54	58·33	59·71	60·65	61·96	62·90	62·90	62·90	62·45	—
160	57·60	59·41	60·77	61·68	63·05	63·95	63·95	63·95	63·50	63·50
162	59·08	60·90	62·20	63·10	64·45	65·05	65·37	65·37	64·94	64·52
164	60·20	62·00	63·40	64·30	65·63	66·11	66·80	66·80	66·34	65·82
166	61·44	63·25	64·59	65·53	66·86	67·28	68·23	68·23	67·98	67·28
168	62·88	64·76	66·11	67·02	68·40	68·74	69 77	69·77	69·77	68·72
170	64·30	66·42	67·84	68·78	70·19	70·59	71 50	71·50	71·50	70·56
172	65·73	67·94	69·32	70·53	71·94	72·36	73·29	73·29	73·29	72·87
174	67·18	69·40	71·00	72·32	73·73	74·15	75·10	75·10	75·10	75·10
176	68·62	70·85	72·83	74·13	75·50	75·90	76·90	76·90	77·02	77·02
178	70·10	72·34	74·58	76·00	77·30	77·74	78·64	78·64	79·25	79·25
180	71·82	74·09	76·39	78·10	79·09	79·89	80·42	80·42	81·23	81·23
182	73·91	76·18	78·45	80·22	80·83	82·02	82·23	82·23	83·13	83·13
184	75·82	78·51	80·58	82·40	82·82	84·21	84·21	84·21	84·71	84·71
186	77·61	81·00	82·82	84·61	85·12	86·45	86·27	86·27	86·02	86·02
188	79·88	83·52	85·33	87·10	88·08	88·98	88·00	88·00	87·10	87·10
190	81·70	85·70	87·86	89·74	—	—	—	—	—	—

Die Zahlen scheinen nach *Öder*[2] das Körpergewicht ohne Kleider anzugeben. Die Zahlen sind aus Messungen an 74.102 bei amerikanischen Gesellschaften versicherten Männern gewonnen.

Aus diesen Zahlen erhellt, daß im allgemeinen hier die *Broca*sche, im übrigen für den Arzt außerordentlich bequeme Formel zur Bestimmung des Normalgewichtes

Körpergewicht (ausgedrückt in Kilogramm) = Körperlänge in *cm* — 100

zutrifft.

Trotzdem hat diese Formel, d. h. also Schätzung des Normalgewichts nach Alter und Körperlänge allein, auch Mängel, die sich individuell oft recht fühlbar machten; dem abzuhelfen, hat *Bornhardt*[3] nächst der Körperlänge auch den Brustumfang miteinbezogen und folgende Formel aufgestellt:

$$P \text{ (Körpergewicht)} = \frac{H \text{ (Länge)} \times C \text{ (mittlerer Brustumfang)}}{240}$$

Öder[2] weist aber darauf hin, daß bei der Berechnung des Normalgewichts nach dieser Formel die gefundenen Gewichtszahlen zu niedrige sind (sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten).

Öder[4], der die Frage des Körpergewichts beim erwachsenen Menschen, namentlich hinsichtlich der Breite und Grenzen des „normalen" Ernährungszustandes beim erwachsenen Menschen, eingehend studiert hat, stellt folgende Formel auf:

Normalgewicht in Kilogramm = Proportionelle Körperlänge in *cm* — 100 oder anders ausgedrückt

$$G = (Pl - 100) \text{ Kilogramm (ohne Kleider)}$$

oder $G = (Pl - 100)$ Kilogramm $+ K$ Kilogramm (Kleiderkilogramm).

Nach *Öder* stimmt die Formel bei 97 % der Männer, für weibliche Personen hat *Öder* folgende Formel aufgestellt:

$$G = \frac{(Pl - 100) + \frac{Pl + C}{240}}{2} + K \text{ Kilogramm (Kleiderkilogramm)},$$

wobei C das arithmetische Mittel des Brustumfanges bei tiefster Ein- und Ausatmung darstellt (mittlerer Brustumfang in der Höhe der Mammae gemessen). Diese Berechnung des weiblichen Normalgewichtes soll nach *Öder* in etwa 99% aller Fälle stimmen. Unter proportioneller Länge versteht er die doppelte Entfernung vom Scheitel bis zur Symphysenmitte. Dieser Punkt liegt bei *Öder* 2 *cm* tiefer als der Oberrand der Symphyse.

Die Tabelle von *Quetelet* nach Lebensalter, Körpergewicht und Länge führen wir hier gleichfalls an (zitiert nach *Vierodt*[1]), doch läßt sie sich für genauere Wertangaben wegen der großen Distanzen der einzelnen Werte nicht verwenden.

Tabelle von *Quetelet*.

Alter Jahre	Körpergewicht *kg*		Körperlänge *cm*		Alter Jahre	Körpergewicht *kg*		Körperlänge *cm*	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich		männlich	weiblich	männlich	weiblich
2	11·3	10·7	79·1	78·1	16	49·7	43·6	155·4	152·1
3	12·4	11·8	86·4	85·4	17	52·8	47·3	159·4	154·6
4	14·2	13·0	92·7	91·5	18	57·8	49·0	163·0	156·3
5	15·8	14·4	98·7	97·4	19	58·0	51·6	165·5	157·0
6	17·2	16·0	104·6	103·1	20	60·1	52·3	167·0	157·4
7	19·1	17·5	110·4	108·7	22	61·4	52·5	—	—
8	20·8	19·1	116·2	114·2	25	62·9	53·3	168·2	157·8
9	22·6	21·4	121·8	119·6	30	63·65	54·3	—	—
10	24·5	23·5	127·3	124·9	40	63·67	55·2	168·6	158·8
11	27·1	25·6	132·5	130·1	50	63·5	56·16	168·6	158·0
12	29·8	29·8	137·5	135·2	60	61·9	54·3	167·6	157·1
13	34·4	32·9	142·3	140·0	70	59·5	51·5	166·0	155·6
14	38·8	36·7	146·9	144·6	80	57·8	49·4	163·6	153·4
15	43·6	40·4	151·3	148·8	90	57·8	49·3	161·0	151·0

Die praktische Verwendung der *Öder*schen Formel zur Berechnung des sog. Normalgewichts zeigt uns in der Tat deren Richtigkeit, und es bleibt nur zu definieren, wie man den normalen Ernährungszustand des Menschen abzuschätzen, bzw. bis zu welchen Breiten des Körpergewichts man einen Ernährungszustand als normal anerkennen will.

v. Noorden[5] erkennt einen Ernährungszustand noch als normal an, wenn das Körpergewicht die *Quetelet*schen Tabellenwerte um 10—15% übersteigt. Bei einem Übersteigen von 10—30% spricht er von Übergangsform. In diese Breite fällt die „relative Fettsucht" *v. Noordens*. Bei einem Exzeß von 30—50% spricht er von leichterer, bzw. mittlerer Fettsucht, während ein noch höheres Übersteigen den Ausdruck hochgradige Fettsucht rechtfertigt.

Öder ist auf Grund eigener Beobachtungen und bestimmter Kriterien, auf die weiter unten einzugehen sein wird, zur Beobachtung gekommen, daß

die Breite des Ernährungszustandes insgesamt nach oben und unten nicht mehr als 7·6% vom Normalgewicht schwankt.

Diese Schwankung ist viel geringer als die von *v. Noorden* angegebene, sie wird aber verständlich, wenn man abwägt, daß die *Quetelet*sche Tabelle, verhältnismäßig zu kleine Normalwerte angibt.

Öder legt seinen Beobachtungen lediglich die inspektorische Magerkeit zu grunde, als gekennzeichnet:

1. durch Eingesunkensein der Zwischenrippenräume (in der Regel vorn neben dem Brustbein, über dem 2., 3. und 4. Intercostalraum);

2. durch das Eingesunkensein der Wangen, Halsgruben, des Bauches und der Zwischensehnenräume am Handrücken;

3. Vorspringen des Processus mastoidei, claviculae, Pomum Adami, Spinae ossis il., eventuell auch scapulae und vertebr.;

4. durch das Vorspringen oder die Sichtbarkeit der Konturen oberflächlicher Muskeln am Hals und Rumpf.

Anderseits nach oben grenzt er bei den von ihm zur Beobachtung gelangten Patienten den Übergang von der Fettleibigkeit zur Norm durch die Inspektionsmerkmale sicherer Fettleibigkeit ab:

1. Hautstriae an Schultern, Mammae, Bauch, Hüften und Außenseite der Oberschenkel und Oberarme;

2. die durchs Fettpolster bedingten Niveauverhältnisses des Körpers, insbesondere umschriebene Wülste am Unterkinn, Hals, Rumpf und Extremitäten;

3. Grübchen, Dellen und Furchen an Wangen, Kinn, Hals, Akromion, Kreuzbein, Rumpf und Extremitäten.

Man wird in beiden Abgrenzungen eine gewisse Schärfe oder Sicherheit vermissen, doch reicht sie im groben für die allgemeine Beurteilung des dazwischenliegenden normalen Ernährungszustandes, der auch den Schönheitssinn befriedigt, aus. Einfacher ist es indessen, auch hier *Öder* zu folgen und für die Praxis lediglich die Dicke des Unterhautfettpolsters zur Beurteilung heranzuziehen. *Öder* hat hier ganz besonders eine Stelle neben dem Nabel, die mit zwei Fingern, aus Haut und Unterhautfettgewebe bestehend, emporgehoben wird, als Maß gewählt und gefunden, daß bei allen den Patienten, deren Ernährungszustand man als normal bezeichnen kann, die Breite dieser Falte, mit einem Tasterzirkel gemessen, im Durchschnitt 2·75 *cm* beträgt; die Breite, die die Mageren von den Fettleibigen trennt, beträgt 2—3 *cm.* Dieses Maß erscheint uns als ein, wenn auch nicht mathematisch genaues, so doch neben der Inspektion und der Feststellung des Gewichtes im Vergleich mit der *Öder*schen Formel (Normalgewicht) als praktisch vollständig ausreichendes Kriterium zur Präzisierung des normalen Ernährungszustandes und zur Kennzeichnung des Beginnes der Fettleibigkeit.

Das *Oppenheim*sche[6] „Ernährungsmaß“ (Oberarmumfang × Brustumfang dividiert durch Körpergewicht) erscheint uns praktisch unbrauchbar.

Einteilung der Fettsucht nach dem Gesichtspunkte des Normalgewichts.

Wenn wir diese Kriterien bei der Beurteilung der Fettsucht zu grunde legen, so kommen wir zu folgender Einteilung bei der Berechnung des Normalgewichts: Nach der *Öder*schen Formel kann ein Überschreiten dieses Gewichtes nach oben um 7·5—10% noch als normal angesehen werden, ein Überschreiten von 10—20—25% läßt die Individuen auf den ersten Blick vielleicht noch nicht als fettleibig erscheinen, indessen setzen wir hier die Breite der relativen Fettsucht, ein Begriff, der von *v. Noorden* eingeführt ist und außerordentlich praktisch brauchbar ist, insofern man hierunter Fälle versteht, wie z. B. Herzkranke, die hinsichtlich der Belastung des Kreislaufes als zu fett betrachtet werden müssen. Ein Überschreiten von 25% des Normalgewichtes klassifiziert das Individuum in die Kategorie der manifesten Fettsucht, die man jeweils in leichtere, mittelschwere und schwere Fälle weiter einteilen kann. Es sei hier ausdrücklich betont, daß sich diese Einteilung, die wir hier geben, mit der *v. Noorden*schen, der die *Quetelet*schen Zahlen (s. die oben beigefügte Tabelle) als Normalgewicht zu grunde legt, vollständig deckt, und daß wir selbst an einer Reihe von Fällen die Brauchbarkeit der Formel und Einteilung erkannt haben. Starre Werte wird man hier niemals geben können, doch erheischt die Praxis bestimmte Anhaltspunke.

*Gärtner*sche Tabelle der Normalgewichte.

Körperlänge cm	Körpergewicht kg		Körperlänge cm	Körpergewicht kg	
	Männer	Frauen		Männer	Frauen
145	—	40·7	173	73·8	69·2
146	—	41·5	174	75·1	70·4
147	—	42·4	175	76·4	71·6
148	—	43·3	176	77·7	72·8
149	—	44·2	177	79·0	74·0
150	48·1	45·1	178	80·3	75·3
151	49·0	46·0	179	81·7	76·6
152	50·0	46·9	180	83·1	77·9
153	51·0	47·8	181	85·5	79·2
154	52·0	48·8	182	85·9	80·5
155	53·0	49·8	183	87·3	81·8
156	54·0	50·8	184	88·7	83·2
157	55·1	51·8	185	90·1	84·6
158	56·2	52·8	186	91·6	86·0
159	57·3	53·8	187	93·1	87·4
160	58·4	54·8	188	94·6	88·8
161	59·5	55·8	189	96·1	90·2
162	60·6	56·8	190	97·7	91·6
163	61·7	57·8	191	99·3	93·1
164	62·8	58·9	192	100·9	94·6
165	64·0	60·0	193	102·5	96·1
166	65·2	61·1	194	104·1	97·6
167	66·4	62·2	195	105·7	99·1
168	57·6	63·3	196	107·3	—
169	68·8	64·4	197	108·9	—
170	70·0	65·6	198	110·5	—
171	71·2	66·8	199	112·2	—
172	72·5	68·0	200	113·9	—

Die Zahlen beziehen sich auf den unbekleideten Menschen.

Schließlich geben wir noch eine Tabelle von *Gärtner*[7] (s. o) wieder, deren praktische Brauchbarkeit uns nach einigen Stichproben gut zu sein scheint. *Gärtner* ist bei der Aufstellung seiner Werte von dem körperlichen Idealmenschen im Sinne des Apollo vom Belvedere ausgegangen. Hat z. B. ein solcher Idealmensch ein Gewicht von 70 *kg* bei einer Länge von 170 *cm*, so läßt sich das Idealgewicht eines Menschen dadurch finden, daß man annimmt, daß er geometrisch dieser Figur ähnlich ist, vorausgesetzt — was ja im ganzen zutrifft — daß die beiden gleiches specifisches Gewicht haben. Dadurch kommt er auf Grund von Formelberechnung, deren Anführung hier überflüssig ist, zu der Annahme, daß sich die Gewichte solcher Idealmenschen mit verschiedenen Höhen wie die dritten Potenzen ihrer Höhen verhalten. So ist diese vorstehende *Gärtner*sche Tabelle gewonnen.

Die Verteilung des Fettes.

C. v. Voit[8] hat für einen von *E. Bischoff* untersuchten stämmigen Arbeiter (33 Jahre alt, von 68·65 *kg* Gewicht) an Fett berechnet:

Im Skelett	2617·2	
Muskeln	636·8	
Gehirn, Rückenmark .	226·9	
übrige Organe	73·2	
Fettgewebe (12570) . .	8809·4	(29·92% Wasser)
	12363·5	= 18% des ganzen Körpers oder 44% der Trockensubstanz.

Dieses Individuum besaß neben den 44% der Trockensubstanz an Fett 22·4% Eiweiß und 14·8% leimgebendes Gewebe. Es nimmt also das Fett bei einem normal genährten Individuum rund die doppelte Gewichtsmenge des Eiweißes ein.

Verhältnismäßig mehr Fett als der Mann besitzt das Weib, wobei auch die Verteilung des Fettpolsters beim Weib eine andere ist als beim Mann. Um die Hüften lagert sich mit Vorliebe beim Weib das Fett ab, dabei greift der Zuwachs des Fettes nicht im entsprechenden Maße auf die Gliedmaßen über. Dicke Frauen (aber auch dicke Männer) können dünne Waden haben (s. die Falstaff-Figur). Auch im Alter lagert sich bei der Frau an manchen Stellen, wie an den Nates, Bauchdecken, auch am Nacken in der Umgebung des VII. Halswirbels das Fett ab, wie es überhaupt charakteristisch ist, daß im zunehmenden Alter die Frau von Jahr zu Jahr Fett ansetzt, ganz besonders stark im Klimakterium.

Die Muskulatur des Mannes verhält sich zu der der Frau so, daß sie am Gesamtkörpergewicht beim Manne ca. 40—45% ausmacht, beim Weibe 35—40%, um die Differenz ist etwa das Fettpolster der Frau höher anzusetzen.

Zur Physiologie des Fettstoffwechsels.

Man kann zwei verschiedene Arten von Fetten im Körper unterscheiden. Die eine Art sind die quantitativ überwiegenden Neutralfette, die anderen die Edelfette, das sind sog. Lipoide, die gewissermaßen die Konstituenten der Zellen darstellen. Das, was man fettige Degeneration in der pathologischen Anatomie nennt, ist zum Teil weiter nichts als das Frei- oder Sichtbarwerden dieser Lipoide durch Zugrundegehen des Protoplasmas. Für den allgemeinen Fettstoffwechsel, bzw. für die Fettsucht, können wir diese Lipoide außer acht lassen. Wir haben nur den Neutral-Fettstoffwechsel zu berücksichtigen. Das Neutralfett, das man beim Menschen in den Geweben abgelagert findet, stellt die Triglyceride der höheren Fettsäuren, u. zw. der Stearinsäure, der Palmitinsäure und der Oleinsäure dar. Das Mischungsverhältnis dieser einzelnen Triglyceride untereinander macht auch bei jeder Tierart die Specificität des Fettes aus; beim Menschen beispielsweise schwankt der Oleingehalt des Fettes nach *Hammarsten*[9] zwischen 67 und 85%.

Die Zusammensetzung des Tierfettes weicht allerdings ab von der des Menschenfettes. Trotzdem ist der Mensch im stande, bei der Ernährung die Fette verschiedenster Art in Menschenfett umzuprägen. Das gilt z. B. auch für vegetabilische Fette. Allerdings darf die Zufuhr des Fettes nicht einseitig über eine längere Zeit hinaus erfolgen, sonst findet man in dem Fettgewebe die Fette, zum Teil wenigstens, wie sie in der Nahrung gereicht wurden, wieder. Derartige Untersuchungen wurden z. B. beim Hunde von *Munk*[10] und *Rosenfeld*[11], beim Menschen von *Minkowski*[12] angestellt. Für die Frage der Fettsucht indessen sind diese Versuche ohne jede Bedeutung.

Das in den Geweben des Körpers beim Menschen abgelagerte Fett braucht durchaus nicht allein dem Fette der Nahrung seine Entstehung zu verdanken. Es kommt auch zur Fettbildung, wenn z. B. ein Mensch, was praktisch durchaus angängig ist, über längere Zeit mit Eiweiß und Kohlenhydrat ernährt wird. Alsdann erfolgt bei einem gewissen Überschuß von Kohlenhydraten in der Nahrung die Umbildung aus dem Kohlenhydrat in Fett, u. zw. ist dieser Vorgang bedeutend als ein für den Körper bequemes Mittel, hochgespannte Energieträger in zweckmäßiger Form aufzustapeln. Der Körper vermag nämlich Kohlenhydrate, in überschüssiger Menge dem Körper, d. h. über den Bedarf hinaus, zugeführt, nur bis zu einem gewissen Grade in der Leber und in der Muskulatur aufzustapeln. Es dürfte die beim Menschen in diesen Organen maximal vorhandene Kohlenhydratmenge nur einige 100 *g* betragen, ein Wert, der gegenüber den abgelagerten Fetten als minimal zu betrachten ist. Die Bildung des Fettes aus dem Kohlenhydrat ist allerdings eine chemisch-physiologisch noch nicht geklärte. Manches weist darauf hin, daß wir in der Leber den Ort der Fettbildung zu suchen haben. Andere Versuche sprechen wiederum dafür, daß auch dem Bindegewebe oder wenigstens den Bindegewebszellen die Fähigkeit zukommt, Fett zu bilden.

Auch über die Art und Weise des chemischen Umbaues des Kohlenhydratmoleküls, das kohlenstoffärmer und sauerstoffreicher ist, in das Fettmolekül, das kohlenstoffreicher und dafür sauerstoffärmer ist, sind wir nicht sicher orientiert. Daß es sich chemisch dabei um eine Reduktion und Synthese handeln muß, bedarf wohl keiner Hervorhebung. So lassen sich nach *E. Fischer*[13] drei Traubenzuckermoleküle mittels der Aldehydgruppen vereinigen und durch Reduktion entsteht Stearinsäure. Beim Abbau des Traubenzuckers ferner entsteht aus der Milchsäure Brenztraubensäure und aus letzterer durch CO_2-Abspaltung Acetaldehyd, das wieder (indem zwei Moleküle zusammentreten) in Buttersäure verwandelt wird[14]. Diese Umbildung setzt aber eine Spaltung des Zuckers in Milchsäure voraus und führt weiterhin zu einer Abspaltung von Kohlensäure. Daß der ganze Vorgang mit Verlust von Energie verbunden ist, bedarf wohl keiner Hervorhebung, wird aber auch durch experimentelle Versuche wahrscheinlich gemacht. Der Theorie nach wäre es möglich, dabei aus 256 *g* Traubenzucker unter Abspaltung von Kohlensäure und Wasser 100 *g* Fett zu bilden. *Rubner*[15] berechnet dabei den Verlust an Energie, der durch die Spaltung, bzw. synthetischen Prozesse notwendig wird, zu 6%.

Auch die Frage der Fettbildung aus den Eiweißkörpern der Nahrung ist zu diskutieren. Praktisch spielt sie allerdings keine große Rolle, theoretisch eher. Früher hatte man die Entstehung des Fettes aus Eiweiß für eine sichere angesehen, man denke z. B. an die Theorien über die Entstehung des Leichenwachses, über das Auftreten von Fett in degenerierten Zellen, ja, die ganze Frage der fettigen Degeneration beruhte auf der Vorstellung, daß aus Eiweißkörpern die Fette entstehen können. Heute darf die Frage als dahin entschieden werden, daß fettige Degeneration in erster Linie Freiwerden der Lipoide bedeutet, und daß da, wo ein Zuwachs an Neutralfett an fettig degenerierten Organen zu beobachten ist, ein Transport von Fett in dieses Organ stattgefunden hat. Besonders *Pflüger* ist energisch gegen die Lehre der Fettbildung aus Eiweiß vorgegangen. Trotzdem wird man mit einiger Wahrscheinlichkeit die Fettbildung aus Aminosäuren, den Spaltprodukten des Eiweiß, annehmen können; nur betonen wir ausdrücklich, daß keine Versuche existieren, die diesen direkten Übergang beweisen können. Aber ganz abgesehen von den Versuchen, die eine derartige Überführung von Eiweißkörpern unter Abspaltung der stickstoffhaltigen Gruppen in Fette beweisen sollen, erscheint es theoretisch, wenn eine Bildung von Kohlenhydrat aus dem Eiweiß zugegeben wird, als mindestens ebenso wahrscheinlich, daß eine Bildung von Fett aus Eiweiß statthat, wobei dann ebensogut das Fett sich aus dem entstandenen Kohlenhydrat bilden kann. Die Frage des Herkommens des Glycerins zur Bildung des Neutralfettes ist eine leicht lösliche, da Glycerin beispielsweise reichlich in der Glycerinphosphorsäure zur Verfügung steht und aus dem Lecithin gebildet werden kann, anderseits ist auch in den Nahrungsmitteln hinreichend Glycerin zur Bildung von Neutralfett aus Fettsäuren gegeben.

Praktisch aber spielt, wie schon hervorgehoben, die Bildung von Fett aus Albuminaten keine Rolle.

Der Umsatz des Fettes.

Unsere Nahrung besteht bekanntermaßen aus einem Gemenge von Nahrungsstoffen: aus Eiweiß, Fett, Kohlenhydraten, Salzen und Wasser. Wir können uns eine Ernährung denken, die aus Eiweiß, Fett, Salzen und Wasser besteht, ferner eine solche aus Eiweiß, Kohlenhydrat, Salzen und Wasser, nicht aber eine Ernährung, in der das Eiweiß fehlt. Kohlenhydrate und Fette sind also durch einander substituierbar. Die alleinige Ernährung mit Eiweiß ist beim Menschen ebenfalls, wenigstens für längere Zeit, nicht durchführbar, weil wir nicht im stande sind, unseren Magendarmkanal mit allzu großen Mengen Eiweiß zu belasten. Das Eiweiß kann aber nicht aus der Nahrung fortbleiben, weil es in erster Linie zum Ersatz des stetig sich abnutzenden Protoplasmas dient. Es erfüllt also in der Nahrung schon eine specifische Funktion. Kohlenhydrate und Fette dagegen führen wir dem Organismus zu als sog. Calorienträger, d. h. als Stoffe, die berufen sind, in erster Linie den Umsatz des Organismus, dessen Größe wir nach Calorien berechnen können, zu decken. Als Calorie bezeichnen wir bekanntermaßen diejenige Wärmemenge, die 1 *l* Wasser von 0° auf 1° C erhöht, und es ist eine wichtige biologische Feststellung gewesen, daß die Kohlenhydrate und Fette in unserem Organismus unter Bildung von Kohlensäure und Wasser mit demselben Brennwert verbrennen, den man bestimmen kann, wenn man diese Nahrungsstoffe in einer *Berthelot*schen Bombe unter Messung der frei werdenden Wärmemenge verbrennt. Wenn man 1 *g* Fett in der Bombe verbrennt, so entfaltet das Fett ca. 9·3 Calorien, und denselben Nutzeffekt hat das Fett auch, wie gesagt, bei der Verbrennung in unserem Körper. Den Verbrennungswert der hauptsächlich als Stärke dem Körper zugeführten Kohlenhydrate berechnet man nach *Rubner* zu 4·1 Calorien. Es ist hier die Frage zu diskutieren, ehe wir auf die allgemeinen Umsatzverhältnisse des Körpers unter Berücksichtigung des Fettes eingehen, wo und wie wir uns den Umsatz des Fettes in unserem Körper vorzustellen haben. Vieles weist da auf die Leber hin; z. B. sieht man an kachektischen Phthisikern, wie das Fett aus den Geweben schwindet, wie es in die Leber läuft, bei anderen mit Abzehrung einhergehenden Erkrankungen kann man dieselbe Erfahrung machen, kurz, überall da, wo man einen erhöhten Fettverbrauch auf Kosten des eigenen Körpers annehmen muß, beobachtet man die Einwanderung von Fett aus den Geweben in die Leber. Wahrscheinlich ist es nun, daß hier in der Leber die Verbrennung des Fettes in Zusammenhang steht mit dem Umsatz des Kohlenhydrats. Das *Naunyn*sche Wort, die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate, soll gewissermaßen dieses Verhältnis ausdrücken. *Rosenfeld*[16] stellt sich den Umsatz des Fettes vor erst nach Kuppelung mit Kohlenhydraten. Doch sind das Hypothesen. *Porges* und *Salomon*[17] haben den respiratorischen Quotienten nach Ausschaltung der Leber bestimmt und haben ihn gleich 1 gefunden. Das würde darauf hin-

deuten, daß nach Ausschaltung der Leber eine Fettverbrennung nicht mehr statthat, doch darf man aus dem respiratorischen Quotienten, besonders nach operativen Eingriffen, wegen der Möglichkeit der stärkeren Abgabe von Kohlensäure aus dem Blute und den Geweben nicht allzu große Schlüsse hinsichtlich des respiratorischen Quotienten machen. — Es wäre ebenso gut denkbar, daß jede Körperzelle direkt den Abbau des Fettes selbst zu besorgen in der Lage ist. Daß dieser Abbau des Fettes ein stufenweiser ist, darüber sind wir durch die Arbeiten von *Knoop*[17], *Dakin*[18], *Friedmann*[19] orientiert.

Die Größe des Fettumsatzes in unserem Organismus richtet sich nun in erster Linie nach dem Gesamtumsatz, den ein Individuum hat und dessen Größe eine im allgemeinen mehr oder minder konstante für das Individuum darstellt, die sich allerdings unter veränderten Lebensbedingungen ändern kann. In zweiter Linie hängt der Umsatz des Fettes ab von der Art der Ernährung. Decken wir z. B. den Bedarf des Organismus an Brennmaterial durch Eiweiß und Kohlenhydrat, so wird Fett nicht in Umsatz gezogen, d. h. es findet keine Verbrennung von Fett statt; decken wir den Bedarf des Organismus in richtiger Weise durch Eiweiß und Fett, so wird Fett verbrannt entsprechend den Umsatzbedingungen. Wird Eiweiß, Kohlenhydrat und Fett verabreicht, u. zw. in einer Menge, daß mit diesen Nahrungsstoffen einmal das Eiweißbedürfnis des Menschen, sodann der Gesamtbedarf an Brennmaterial gedeckt wird, so wird auch das Fett neben den Kohlenhydraten in Umsatz gezogen. Mit anderen Worten, es richtet sich der Umsatz des Fettes immer nach dem Gesamtbedarf und nach der Art der verabreichten Nahrung. Sind Kohlenhydrate oder Fette in überschüssiger Weise dem Körper angeboten, so wird zunächst das Kohlenhydrat in den Umsatz gezogen und Fett kann als Erspartes abgelagert werden (eventuell kann natürlich auch Kohlenhydrat erspart werden), stets aber wird, wie wir in der Stoffwechselphysiologie annehmen, der Umsatz der Kohlenhydrate dem Fettumsatz vorangehen, weil die Kohlenhydrate ein leichter brennbares Material darstellen. War die Zufuhr von Kohlenhydraten und Fetten so reichlich, daß Kohlenhydrate erspart werden konnten, so wird der Körper versuchen, einen Teil des Kohlenhydrats in Form von Glykogen in Leber oder Muskulatur aufzustapeln, sofern allerdings diese Depots noch nicht besetzt sind. Im Falle sie besetzt sind, wird das Kohlenhydrat dann als Fett zur Ablagerung gelangen.

Wenn nun im entgegengesetzten Falle einmal die Nahrung nicht hinreichend Brennmaterial enthält, so ist der Körper gezwungen, zur Deckung seines Umsatzes das in der Leber abgelagerte Glykogen, eventuell auch das Glykogen der Muskulatur anzugreifen und, wenn diese Depots nicht ausreichen zur Deckung des Defizits, das Fettgewebe. Es ergibt sich also aus diesen Erkenntnissen, daß der Fettstoffwechsel im allgemeinen nur zu verstehen ist unter Berücksichtigung des Gesamtstoffwechsels, daß der Stoffwechsel mit anderen Worten nichts Specifisches darstellt, wie etwa der Eiweißstoffwechsel, sondern nur den Wert hat, wie etwa bei der Maschine die Kohle, den Körper zu heizen.

Es muß daher auch die Beurteilung der Fettsucht, von pathologischen Verhältnissen zunächst stets unter dem Gesichtspunkte des Gesamtumsatzes und der Art seiner Deckung im gegebenen Falle geschehen und eine Vorstellung, daß etwa Einseitigkeit der Ernährung, z. B. einseitiges Essen von Fett, eine Störung dieser Art verursacht, a priori von der Hand gewiesen werden.

Die Größe des Gesamtumsatzes beim Menschen und ihre Abhängigkeit von äußeren Faktoren.

Die sich in unserem Organismus abspielenden Lebensvorgänge sind Vorgänge der Bewegung, die auf dem Vorgange des Freiwerdens potentieller Energie beruhen; es sind Phänomene, die wir als Wärme, mechanische und elektrische Energie bezeichnen. Aber sowohl die mechanische als auch elektrische Energie in unserem Organismus geht über in Wärme: die Circulation des Blutes erzeugt Wärme, der Aktionsstrom des Herzens erzeugt Wärme, so daß letzten Endes die Summe aller Lebensvorgänge, die sich im Körper abspielen, als Wärme nach außen zutage tritt. Diese innerhalb von 24 Stunden von einem Organismus abgegebene Wärmemenge, ausgedrückt in Calorien (1 Calorie = derjenigen Wärmemenge, die 1 *l* Wasser von 0° auf 1° erwärmt), bezeichnen wir als den Gesamtumsatz des Menschen. In dem Gesamtumsatz liegt ein gewisses Maß für die Vitalität der Lebensvorgänge, und dieser Gesamtumsatz ist — obwohl eine Konstante — abhängig von gewissen Faktoren, auf die wir eingehen müssen.

Zunächst müssen wir, schon in Rücksicht auf die Rolle des Fettpolsters in der Norm und bei der Fettsucht, auf die sog. Wärmeregulierung eingehen. Wir besitzen im Organismus zwei Möglichkeiten, unsere Körpertemperatur, die sowohl im Hunger als auch bei normaler Ernährung eine fast absolute Konstante ist (abgesehen von den Tagesschwankungen), gleich zu erhalten, und das ist die chemische Wärmeregulierung einerseits, die physikalische anderseits. Die chemische Wärmeregulierung besagt, daß, wo der Organismus einem zu kalten Milieu ausgesetzt wird, die Körpertemperatur durch vermehrten Umsatz der Nahrungsstoffe auf dem normalen Niveau zu erhalten versucht wird; die physikalische Wärmeregulation ermöglicht eine Ersparung von Wärmeabgabe durch Änderung der der Haut zugeführten Blutmenge oder aber vermag durch stärkere Durchblutung der Haut (Wärmestrahlung), durch Abgabe von Wasserdampf, Abgabe von Schweiß eine vermehrte Wärmeabgabe zu erzielen.

Die Bedeutung der Oberfläche für die Wärmeabgabe erhellt schon daraus ohneweiters, und so hat auch *Rubner*[20] sowohl für den Menschen als auch für die Tiere die Wärmeabgabe eines Individuums innerhalb 24 Stunden auf die Oberfläche berechnet. Zur Berechnung dieser Oberfläche benutzt man gewöhnlich die *Meeh*sche* Formel

$$S = K\sqrt[3]{W^2}$$

* Zt. f. Biol. 1879, XV, S. 425.

auf deren Ableitung hier nicht eingegangen werden soll. Der Wert K ist eine Konstante zwischen Gewicht und Oberfläche und wird von *Rubner* für den Menschen zu 12·3 berechnet. W ist das Körpergewicht. Für die Oberflächenberechnung des Menschen lautet also die *Meeh*sche Formel:

$$12{\cdot}3\sqrt[3]{W^2}$$

Rubner fand nun sowohl für den (fastenden, vorher wohlgenährten) Menschen als auch für das Tier, daß der Stoffwechsel direkt proportional seiner Oberfläche ist, u. zw. gilt das Gesagte nicht nur im Bereiche der chemischen Wärmeregulation, sondern auch im Gebiete der physikalischen Wärmeregulation.

Für den Menschen fand *Rubner*:

(Mensch im Gewicht von 64·3 *kg*) eine Wärmeabgabe von 32·1 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht und eine solche von 1042 pro 1 m^2 Oberfläche.

Der Mensch befindet sich etwa bei einer Umgebungstemperatur von 33° C im Bereiche der physikalischen Wärmeregulation, unterhalb dieser Temperatur im Bereiche der chemischen; das gilt wenigstens für die kultivierten Völker. Bei manchen wilden Völkern, die in kaltem Klima ohne Kleidung leben (z. B. den Eingeborenen von Terra del Fuego), muß die physikalische Wärmeregulation noch bei einer tieferen Körpertemperatur liegen; es ist dies eine weiter gehende Anpassung. Die zivilisierten Völker schränken den Einfluß der chemischen Wärmeregulation durch die Kleidung ein, u. zw. sind nur 20% des Körpers unbekleidet. Der übrige Teil des Körpers hat in den Kleidern durch die schützende Lufthülle eine Temperatur von ca. 33° C, so daß wir den Einfluß des Klimas auszuschalten in der Lage sind. Auch ein gutes Fettpolster vermag gewissermaßen die Grenze der physikalischen Wärmeregulation nach unten herunterzudrücken und ist deswegen als etwas außerordentlich Zweckmäßiges anzusehen. Das empfindet man besonders in der Kälte, wie allgemein bekannt. Findet aber eine über den Bedarf weit hinausgehende Zufuhr von Nahrungsstoffen, namentlich eiweißreicher Kost, statt, so tritt eine vermehrte Wärmeabgabe ein, die durch ein Fettpolster erschwert wird, manchmal auch zu einer Aufstapelung von Hitze und somit zu Hitzschlägen führt. Deswegen ist als eine Art klimatischer Anpassung auch der Verlust des Fettpolsters besonders in heißen und schwülen Regionen aufzufassen. Die Gefahren insbesondere, die für den Fettsüchtigen aus dieser erschwerten Wärmeabgabe (Unmöglichkeit der stärkeren Hautdurchblutung, starke Schweißbildung zum Zwecke stärkerer Wärmeabgabe) erwachsen, werden wir bei den Gefahren, die dem Körper durch die Fettsucht erwachsen, näher besprechen.

Nachdem wir auseinandergesetzt haben, daß für den Menschen der Umsatz pro Quadratmeter-Oberfläche in der Ruhe nach *Rubner* ein konstanter ist, müssen wir zunächst noch die Umsatzverhältnisse unter den äußeren Verhältnissen körperlicher Arbeit besprechen und die Art der praktisch-klinischen Umsatzberechnung definieren.

Um mit letzterer zu beginnen, so verzichten wir klinisch auf die Berechnung der Körperoberfläche des Menschen und bestimmen seinen Umsatz aus dem Körpergewicht, allerdings unter der Voraussetzung, daß sich das Gewicht dieses Individuums im Bereiche des Normalgewichtes (s. d.) hält.

(Es sei schon jetzt darauf hingewiesen, daß gerade hier bei der Beurteilung der Umsatzverhältnisse des Fettsüchtigen gewisse Schwierigkeiten der Berechnung erwachsen.)

24stündiger Umsatz eines erwachsenen Individuums von mittlerer Ernährung und mittlerer Größe pro Tag und 1 *kg* Körpergewicht

bei absoluter Bettruhe	24—30	Calorien
bei gewöhnlicher Bettruhe	30—34	„
außer Bett, ohne körperliche Arbeit	34—40	„
bei mittlerer Arbeitsleistung . . .	40—45	„
bei starker Arbeitsleistung	45—60	„

Hervorgehoben sei hierbei nochmals, daß diese Werte nur für Individuen mittlerer Ernährung zutreffen; unter anderen Verhältnissen zeigen sich erhebliche Abweichungen.

Rubner berechnet für verschieden große, bzw. verschieden schwere Personen den Energiebedarf bei leichter mechanischer Tätigkeit folgendermaßen:

Gewicht *kg*	Oberfläche m^2	Calorien des Umsatzes	Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht
80	2·283	2864	35·8
70	2·088	2631	37·7
60	1·885	2368	39·5
50	1·670	2102	42·0
40	1·438	1810	45·2

Berechnet man den Umsatz allerdings pro 1 m^2 der Oberfläche, so ergibt sich auch hier wieder die *Rubner*sche Konstanz.

Die Steigerung des Umsatzes durch körperliche Arbeit.

Aus der oben angeführten Tabelle ist die Steigerung des Verbrauchs durch körperliche Arbeit zu ersehen. Nach dem mechanischen Wärmeäquivalent läßt sich die kinetische Energie mit der potentiellen, für die wir in der Stoffwechselpathologie das Maß der Calorien besitzen, vergleichen; demnach ist für 425 Kilogrammeter 1 Calorie äquivalent. Man hat nun beim Menschen (wie beim Tier) eine große Reihe von Versuchen über den Einfluß der Arbeit auf den Stoffwechselumsatz angestellt, die hier ihre Besprechung finden müssen, weil sie in allgemeinpathologischer wie auch therapeutischer Beziehung gerade für die Fettsucht von Bedeutung sind.

Frentzel und *Reach* (*Pflügers* Arch. 1901, LXXXIII, S. 494) haben beim Menschen berechnet, wie groß die nötige Energiemenge ist, um 1 *kg* Körpergewicht mit bestimmter Geschwindigkeit 1 *m* weit auf dem Boden fortzubewegen, bzw. 1 *kg* 1 *m* weit zu heben.

Sie fanden:

Gewicht Kilogramm	Energiebedarf in Kilogrammeter		Geschwindigkeit der Bewegung in horizontaler Bewegung in Meter	Neigung der Fläche in % im Kletterversuche
	um 1 *kg* 1 *m* weit horizontal zu bewegen	um 1 *kg* 1 *m* hoch zu heben		
55·5	0·334	2·857	74·48	–
72·9	0·217	3·190	71·32	6·5
67·9	0·211	3·140	71·46	6·5
80·0	0·288	3·563	51·23	30·7 – 62·0
88·2	0·263	3·555	42·34	30·7 – 62·0
72·6	0·284	2·913	62·04	23·0 – 30·5
81·1	0·231	2·921	60·90	23·0 – 30·5
80·0	0·442	2·729	56·54	–

Es ergibt sich aus dieser Tabelle beispielsweise, daß ein Mensch von niederem Körpergewicht mehr Energie bedarf, um 1 *kg* 1 *m* weit fortzubewegen bei gleicher Geschwindigkeit. Auch ist aus dieser Tabelle die Berechnung des Nahrungsbedarfes möglich, den ein Mensch zur Deckung einer Marschleistung notwendig hat. Wenn z. B. (nach *Lusk*[21]) ein 70 *kg* schwerer Mensch in der Minute 74·4 *m* zurücklegt, so sind das pro Stunde 4460 *m*. Sind nun 0·217 *kgm* erforderlich, um 1 *kg* seines Körpergewichtes 1 *m* weit fortzubewegen, so benötigt er für den ganzen Weg 0·217 × 70 × 4460 = 67.747 *kgm*. Nach dem mechanischen Wärmeäquivalent entsprechen 425 *kg* = 1 Calorie; mithin sind notwendig 159.205 Calorien, die durch 17·1 *g* Fett gedeckt werden können. Diese Menge muß zur Deckung der Leistung dem Nahrungsbedarf hinzuaddiert werden, um für einen ruhigen Spaziergang den Mehrumsatz zu decken. Bei einer Neigung der Straße derart, daß der Betreffende in einer Stunde 500 *m* ansteigt, muß die durch das Neigen mehr erforderliche Arbeit wieder in der Weise in Rechnung gestellt werden, daß das Körpergewicht mit der Höhe multipliziert wird, also 70 *kg* × 500 *m* = 35.000 *kgm*. Diese Arbeit muß aber, da wir aus den Untersuchungen von *Katzenstein* wissen (*Pflügers* A. 1891, XLIX, S. 379), daß beim Klettern nur 35% des gesamten Energiezuwachses in mechanische Energie, i. e. Arbeit, der Rest aber in Wärme umgesetzt wird, den dreifachen Energieumsatz erfordern, also 3 × 35.000 = 105.000 *kgm*, in Calorien ausgedrückt: 246·75 Calorien = 26·5 *g* Fett. Der gleiche einstündige Spaziergang mit Kletterarbeit macht also einen Mehrbedarf von 17·1 *g* + 26·5 *g* Fett = 43·6 *g* Fett.

Das Verhältnis der mechanischen Energie zu dem Nahrungszuwachs, der zur mechanischen Leistung erforderlich ist, nennen wir den Nutzeffekt. Also bei der Kletterarbeit ist der Nutzeffekt nur 35%, der Rest der zugeführten Energie wird in Wärme umgesetzt.

Bei der Untersuchung des Energieumsatzes bei der Besteigung eines Berges mit 25% Neigung fanden *Zuntz, Löwy, Müller* und *Caspary* (Höhen-

klima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen, 1906) folgende Werte:

	Aufstieg *m*	horizontal *m*	Abstieg *m*
pro Minute	28·8	100	76
Gesamtumsatz in Calorien	69·3	67·8	40·8
Frei werdende Wärme in Calorien .	46·9	67·8	85·5

Daraus erhellt, daß beim Aufstieg die kleinste, beim Abstieg die größte Wärmemenge frei wurde. Der Umsatz war hier aber am kleinsten, doch wandelte sich die potentielle Energie durch die Schwankungen des Körpers in Wärme um.

Wenn man den Nutzeffekt unter verschiedenen körperlichen Bedingungen untersucht, so ist der Nutzeffekt am größten verhältnismäßig im Training. Geübte Muskeln, mit anderen Worten, erheischen einen viel geringeren Umsatz als ungeübte; das liegt vor allem wohl an der Vermeidung unnützer Muskelbewegungen.

Die specifisch dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe.

Die Größe des Gesamtumsatzes hängt aber nicht nur von dem Verhalten des Organismus (Ruhe oder Muskelarbeit) ab, sondern ist auch abhängig von der Aufnahme der Nahrung. Wenn beispielsweise für einen 70 kg schweren Menschen der Umsatz in der Ruhe und im Hungerzustande zu 32 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht gefunden wurde, so erhöht sich der Umsatz unter den Einflüssen der Ernährung. Diesen Einfluß der Ernährung auf die Steigung des Umsatzes, die nur zum kleinsten Teil auf die Arbeit der Verdauungsdrüse etc. zurückzuführen ist, hat *Rubner* an Tieren näher untersucht; es sind seine Ergebnisse auch für den Menschen zu übernehmen.

Rubner fand an Hunden, bei denen die chemische Wärmeregulation dadurch ausgeschaltet war, daß sie bei 33° C gehalten wurden, daß bei den Tieren, wenn ihnen eine größere Fleischmenge zugeführt wurde, als dem Hungerumsatze entsprach, die Wärmeproduktion um 32·28% über den Hungerumsatz anstieg, bei Darreichung einer geringeren Menge, als dem Hungerumsatz entspricht, 29·6%; der Durchschnitt stellt diejenige Wärmemenge dar, die über den Hungerumsatz frei wird bei einer Fleischzufuhr, die dem Hungerumsatz entspricht. Diese dem Fleische nicht nur, sondern überhaupt dem Eiweiß (z. B. Casein) und seinen Abbauprodukten (Aminosäuren) innewohnende umsatzsteigernde Wirkung nennt *Rubner* die specifisch dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe. Ein in gleicher Weise mit Rohrzucker angestellter Versuch ergibt eine Steigerung des Umsatzes nur um 5·7%. Ein in gleicher Weise mit Fett angestellter Versuch ergibt eine Steigerung des Umsatzes um 12·7%. Es geht daraus hervor, daß man zur Deckung des Nahrungsbedarfes nicht jene Nahrungsmenge reichen darf, die dem Hungerumsatz entspricht, sondern je nach der Wahl der Nahrungsmittel eine den Hungerumsatz übersteigende.

Setzt man also das Hungerminimum gleich 100 in Calorien, so würde der Bedarf gedeckt werden können durch 140 Eiweißcalorien, 106·4 Zuckercalorien und 114·5 Fettcalorien. Diese Versuche sind von *Rubner* auch für den Menschen bestätigt worden. Gewöhnlich genießt man eine Kost, die aus Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten besteht. Wenn man beispielsweise die Kost von Menschen der wohlsituierten Klasse analysiert, so entfallen ca. 20% der Calorien auf Eiweiß, 30% der Calorien auf Fett und 50% der Calorien auf Kohlenhydrate. Aus den *Rubner*schen Zahlen läßt sich nun der dynamische Effekt der einzelnen Nahrungsmittel bei einer derartig zusammengesetzten Kost ermitteln, und wenn man diesen eben zitierten Umsatz nimmt, so würde bei gemischter Diät das Fütterungsminimum um 11—14·4% über dem Hungerminimum liegen. Mit anderen Worten, wenn der Hungerumsatz eines Menschen 2400 Calorien betragen würde, so würde der Umsatz auf 2700 Calorien bei einer derartig gemischten Diät zu berechnen sein. Diese specifisch dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe, die sich hauptsächlich beim Eiweiß geltend macht, ist in klinischer Beziehung außerordentlich berücksichtigungswert. Sie muß z. B. dazu führen, um zu einer Einschränkung der Wärmeproduktion im Hochsommer zu gelangen, daß man die Eiweißmenge beschränkt. Auch im Fieber ist aus diesem Grunde *Rubner* für eine Einschränkung des Eiweiß und Ersatz dieses durch Kohlenhydrate eingetreten. Für die Arbeit oder für den die Arbeit leistenden Organismus spielt die specifisch dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe keine Rolle. In diesem Falle wird der Energiezuwachs durch die Arbeit aufgebracht. Alle diese Verhältnisse werden wir später bei der Besprechung der Pathologie des Fettstoffwechsels zu berücksichtigen haben.

Entstehung der Fettsucht durch Überkost (Surmenage) und Trägheit.

Es ist von uns schon auseinandergesetzt worden, daß eine Kost, die den Nahrungsbedarf des Menschen wesentlich überschreitet, zur Ablagerung von Fett führt. Daraus ergibt sich das Entstehen der Fettsucht durch Surmenage, d. h. durch Überkost. Es kommt hinzu, daß, wenn ein Individuum bei etwas überreichlicher Ernährung infolge eines angeborenen phlegmatischen Temperaments wenig zu körperlicher Betätigung neigt, die Möglichkeit der Ersparung von Fett eine um so größere sein wird. Im praktischen Leben sind es daher zwei Momente, die vorwiegend zum Entstehen eines überreichlichen Fettpolsters führen: Überkost und Trägheit. Diese Art von Fettsucht setzt dabei voraus einen von Haus aus normalen Stoffumsatz und ein zu starkes Angebot von Nahrung. *v. Noorden* bezeichnet diese Art der Fettsucht als exogene Fettsucht und teilt sie ein in Überfütterungsfettsucht, Faulheitsfettsucht und eine Fettsucht durch Überfütterung und Faulheit. Dieser Einteilung schließen wir uns im wesentlichen an, wenngleich in praxi diese einzelnen Entstehungsursachen nicht immer zu scharfer Definierung der exogenen Fettsucht geeignet sind.

Wenn man die Kurve des Gewichts eines Menschen in seiner Jugend, in der Blüte seines Lebens und in dem Greisenalter hindurch verfolgt, so wird das Körpergewicht des ausgewachsenen, ausgereiften Mannes mit 40 Jahren das Körpergewicht mit 30 Jahren vielleicht um 5 *kg*, das des 20jährigen um 10 *kg* überschreiten. Nach den 40-er Jahren mag vielleicht noch eine Steigerung des Körpergewichts um einige Kilogramm zu beobachten sein. Es wird sich dann aber das Körpergewicht auf dieser nunmehr erreichten Basis halten, um im Greisenalter wieder abzunehmen. Eine derartige geringe, innerhalb von 20 Jahren vielleicht nur 10 *kg* betragende Gewichtszunahme müssen wir als physiologisch betrachten. Sie ist damit zu erklären, daß der mit 25 Jahren ausgewachsene Körper keinen Wachstumsansatz mehr hat, daß vom 25. Jahre ab etwa der Körper nur Erhaltungsdiät notwendig hat, und daß bei zunehmenden Jahren die Lebhaftigkeit und Rührigkeit nachläßt, m. A., die phlegmatische Natur stärker hervortritt. Berechnet man die Kostsätze von Menschen, die normal gemischte Kost genießen, durchaus keine Trinker oder Esser sind, und stellt sie in Rücksicht zu dem erforderlichen berechenbaren Umsatz, so erkennt man in solchen (physiologischen) Fällen, daß die Einnahmen approximativ dem wirklichen Umsatz entsprechen. Das, was als Fett erspart wird und im Laufe der Jahre zur geringen Gewichtsvermehrung führt, kann nur einige Gramm Fett täglich betragen. Aber diese einigen Gramm können genügen, daß es innerhalb eines Jahres zur Ablagerung von 1 *kg* Fett kommt. Das erscheint so natürlich, d. h. entspricht der Neigung des Körpers, mit zunehmendem Alter Fett abzulagern, daß man es als etwas Auffälliges bezeichnen kann, wenn ein älterer Mensch, sei es ein Mensch von 40 oder 50 Jahren, dasselbe Körpergewicht aufweist wie etwa mit 20 oder 30 Jahren. Um täglich etwa 5 *g* Fett zu sparen, ist aber nur nötig ein Überschuß von etwa 50 Calorien der Nahrung. Ein solcher Überschuß ist z. B. in einigen Gramm Butter gegeben, die der Mensch täglich über den Bedarf hinaus zu sich nimmt, und so fein auch der Hunger und Durst, das Sättigungsgefühl, die Völle des Magens gewissermaßen als Regulatoren für unsere Deckung des Umsatzes anzusehen sind, so sind doch diese Regulatoren nicht fein genug, um derartigen kleinen Überschüssen zu begegnen. Anders ist es mit den Fettleibigen. Der Fettleibige, der aus Gewohnheit zu viel gegessen hat, sündigt entweder dadurch, daß er eine Kost genießt, die zu calorienreich ist, oder dadurch, daß er bei einer etwa den Bedarf deckenden Kost zu reichliche Quanten Alkohol zuführt. Er braucht dabei nicht starker Esser zu sein. Es gibt z. B. Menschen, die mit Vorliebe außerordentlich fettreich essen, und bei der Analyse solcher Kosten habe ich gefunden, daß in Fleisch und Saucen oft 150 *g* oder mehr Fette zugeführt wurden. Bei Frauen wiederum sind es vor allen Dingen Süßigkeiten, die in allzu reichlicher Menge genossen werden. Beträgt der Calorienüberschuß in der Nahrung täglich nur 200—300 Calorien, so kann ein derartiger Überschuß im Jahr schon zu einer Anhäufung von 4—5 *kg* Fett führen. In 10 Jahren wäre das bereits ein Überschuß von 40—50 *kg* Fett. Daß das ein vollentwickeltes Bild der Fettsucht ergibt, leuchtet ein. Trotzdem

erscheint es gering, was wir an 200 Calorien in der Nahrung als Plus aufnehmen. Man kann wohl sagen, derjenige, der täglich etwa einen Überschuß von 200 Calorien (u. m.) in seiner Nahrung zu sich nimmt, im Laufe der Jahre der Fettsucht verfällt. Der Körper besitzt nun gewisse Regulatoren, die durch gewisse körperliche Allgemein- und Spezialempfindungen repräsentiert werden, um de norma Nahrungsaufnahme und Nahrungsbedarf in absolute Harmonie zu bringen, ein Mechanismus, der von bewundernswerter Feinheit ist.

Die Anpassung der Nahrungsaufnahme an unseren Umsatz kann so fein sein, daß manche Menschen im stande sind, ihr körperliches Gewicht oft Jahre hindurch konstant zu erhalten, und diese Regulatoren sind Hunger, Durst, Appetit, Sättigungs- und Völlegefühl, und dazu kommt noch ein allgemeiner Regulator, das ist ein schwer zu definierendes Temperament des Körpers, das uns zur Muskelleistung anspornt. Es braucht wohl nicht näher auseinandergesetzt zu werden, daß man sehr häufig das Gefühl hat, man müsse sich körperlich bewegen, spazierengehen, turnen, arbeiten etc. Diese allgemeinen Empfindungen können wohl ohneweiters als eine Anpassung des Umsatzes an die Nahrungsaufnahme gedeutet werden, und es wäre verständlich, daß viele Fälle von Fettleibigkeit, die wir als Faulheitsfettsucht bezeichnen müßten, lediglich durch den Mangel oder Verlust jener Empfindungen zu stande kommen, so daß also gewissermaßen nicht das Primäre eine Nahrungsaufnahme ist, die über den Bedarf hinausgeht, indem gewissermaßen der Betreffende über den (regulierenden) Appetit hinaus ißt, sondern daß eben jenes Empfinden, das uns zur Muskelarbeit antreibt, verloren gegangen ist. Es wäre das gewissermaßen auch eine Definition des phlegmatischen Temperaments, wenigstens in somatischer Beziehung.

Daß solche Störungen vorkommen, beobachtet man sehr häufig bei Frauen im Wochenbett, ferner bei Rekonvaleszenten, denen man zwangsweise körperliche Schonung auferlegen muß. Wir erinnern z. B. an die Rekonvaleszenz nach dem Typhus. Wohl mag in der Rekonvaleszenz der Gewebshunger, die Appetenz, zunächst vergrößert sein, aber dann, wenn der frühere Gewebsansatz in der Rekonvaleszenz erreicht ist, wie er früher bestanden hat, so bleibt nachdem noch die Appetenz, bzw. Nahrungsaufnahme gewöhnlich eine über den Umsatz große, wobei gleichzeitig die Neigung zu körperlicher Bewegung durchaus nicht immer in dem den entsprechenden Nahrungsumsatz regulierenden Maße vorhanden ist. Bei Frauen, wie gesagt, beobachtet man es häufig im Wochenbett. Solange die Gravidität bestanden hat, die Frucht also an sich, ein Stimulans für die erhöhte Nahrungsaufnahme zur Deckung des durch die Frucht entstandenen Verbrauchs, gewesen ist, solange wird sich gewissermaßen bei der Gravida Umsatz und Nahrungsbedarf decken, vielleicht sogar aus zweckmäßigen physiologischen Gründen die Nahrungsaufnahme größer sein als der Umsatz. Wenn dann aber nach der Geburt die Frucht fehlt, der Umsatz also wieder geringer geworden ist, so wird sich die Frau in bezug auf Appetenz und Nahrungsaufnahme nicht immer sofort

wieder, wie vorher, auf das normale Umsatzniveau mit der Nahrungszufuhr einstellen, sondern es wird gewöhnlich eine viel größere Nahrungszufuhr stattfinden (wir sehen hier ab von dem Falle, wo die Frau ihr Kind nährt). Es ist also gewissermaßen dieses feine Regulationsgefühl auch hier verloren gegangen, und so beobachtet man in der Tat nach der Geburt häufig größere Fettzunahme. Wenn man nun von diesem Standpunkte aus die sog. exogene Fettsucht, die man also nach *v. Noorden* als Fütterungs-, bzw. Faulheitsfettsucht bezeichnet, näher untersucht, so wird man sicherlich nicht in allen Fällen das schuldige Moment in einer gewohnheitsmäßigen Belastung des Magens oder gewohnheitsmäßigen Faulheit, also gewissermaßen einem bequemen Verschulden zu suchen haben, sondern man kann wahrscheinlich für einen sehr großen Teil der Fälle den Verlust jener feinen Regulation anschuldigen, die vor allen Dingen die Bewegung zur Ausgleichung des Umsatzes mit der Nahrungsaufnahme reguliert. Es ist das zugleich eine Definition für das, was man im praktischen Leben als Bequemwerden bezeichnet. Je älter man wird, desto mehr tritt ja die Neigung zur körperlichen Trägheit hervor. Man läuft weniger, man bewegt sich langsamer und schränkt die scheinbar unnützen Bewegungen ein. Die Jugend hat allerdings etwas, was einem zu großen Umsatz auf der anderen Seite steuert, das ist das Schlafbedürfnis. Durch langen Schlaf wird der Umsatz gegenüber dem wachen Zustand erniedrigt. Wenn vielleicht auch das Schlafbedürfnis im zunehmenden Alter ein geringeres wird, so kann dieses verminderte Schlafbedürfnis gegenüber dem jugendlichen Alter nicht etwa den Ausgleich für das Plus an körperlicher Bewegung in der Jugend bringen.

Um sich einigermaßen über die Umsatzverhältnisse bei einem Menschen zu orientieren, der eine exogene Überkost- oder Trägheitsfettsucht aufweist, wollen wir hier einige Beispiele anführen.

Ein 70 *kg* schwerer Mann bedarf, wie wir auseinandergesetzt haben, zur Deckung seines Umsatzes in der Ruhe, ausgehend von dem Hungerumsatz, 32 Calorien, die um diejenigen Calorien vermehrt werden müssen, die auf Rechnung der specifisch dynamischen Wirkung der Nahrung zu setzen sind. Das wären bei einer Kost, die aus 20% Eiweißcalorien, 30% Fettcalorien und 50% Kohlenhydratcalorien besteht, etwa 4 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht mehr (s. o. S. 312). Die Tätigkeit eines Menschen, etwa eines Lehrers, eines Arztes oder eines Kaufmannes, der nicht über das normale Maß beschäftigt ist, erfordert für jede Leistung pro 1 *kg* Körpergewicht ca. 5—10 Calorien des weiteren, so daß also das Erfordernis an Calorien zur Deckung des Umsatzes 40—45 Calorien beträgt. Eine tägliche Mehrzufuhr über den Bedarf hinaus von insgesamt 3 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht ergäbe schon einen Überschuß in der Nahrung von rund 200 Calorien; ein solcher Überschuß wird durch etwa 200 *g* Fleisch, $^1/_4$ *l* Milch, $^4/_{10}$ *l* Bier, 25 *g* Butter repräsentiert. Dieses Plus an Calorien könnte der Betreffende durch eine körperliche Geharbeit ausgleichen, die, wie wir auf S. 310 auseinandergesetzt haben, etwa einem Spaziergange von $1^1/_2$ Stunden oder einer Steigarbeit bei 25% Neigung des

Berges von ca. ½ Stunde entspricht. Es läßt sich daher verstehen, daß ein Individuum, das früher regelmäßig spazierenging, nunmehr bei Unterlassung jener anscheinend doch kleinen Spaziergänge pro Tag 200 Calorien aus der Nahrungszufuhr erspart. Diese 200 Calorien entsprechen etwa 20 *g* Fett und bedeuten einen Fettzuwachs von ca. 7 *kg* pro Jahr. Sowie aber erst einmal das Phlegma eingetreten ist, d. h., sowie sich das Individuum an die Minderung der körperlichen Bewegung (über seine berufliche Tätigkeit hinaus) gewöhnt hat, wird dann die Zunahme des Körpergewichtes progressiv die Lust zur körperlichen Leistung weiter einschränken, und so resultiert, sobald innerhalb eines Jahres eine größere Fettmenge einmal aufgestapelt ist, eine weitere Verminderung der körperlichen Arbeit auch innerhalb des Berufes, und weitere größere Ersparungen finden statt; man kann daher oft beobachten, wie, sobald erst einmal eine stärkere Gewichtszunahme stattgefunden hat, der weitere Fettansatz nun nicht mehr gewissermaßen in arithmetischer Progression weiter statthat, sondern jetzt sehr schnell vor sich geht. So beobachtete ich bei einem Manne, der mit 30 Jahren 70 *kg* Körpergewicht hatte, mit 33 Jahren 75 *kg*, bereits mit 34 Jahren ein Körpergewicht von 87—88 *kg*. Dann fing der Betreffende an, infolge der schnellen Gewichtszunahme, körperliche Übungen bei stets gleichbleibender Nahrungszufuhr zu machen, und es begann wieder sein Körpergewicht innerhalb kurzer Zeit um einige Kilogramm (innerhalb eines Jahres um 5 *kg*) zu sinken.

Die Grade, die die Trägheits- oder Überkostfettsucht im Laufe des Lebens erreicht, stellen anscheinend nicht die allerhöchsten Grade der Fettsucht dar. Es ist allerdings nicht zu leugnen, daß man häufig, z. B. bei Restaurateuren, die eine reichliche Menge Alkohol bei geringer körperlicher Bewegung genießen, erheblichen Graden von Fettsucht (Gewichte von 200—250 Pfund) begegnet. Diejenige Fettsucht, die man als Trägheits- oder Überkostfettsucht bezeichnet, weist Überschreitungen des normalen Körpergewichtes um 10 bis 20 *kg* auf, was einem Körpergewicht von ca. 80, 85, 90, 95 *kg* entspricht. Die höchsten Grade der Fettsucht trifft man aber bei derjenigen Fettsucht, die wir als konstitutionelle bezeichnen, an. Wenn die Therapie der ersteren Form eine außerordentlich leichte und diätetische, bzw. physikomechanische ist, ist die Therapie der Form, die wir als konstitutionelle bezeichnen, eine weit schwierigere und gegen diätetische Maßnahmen oft refraktäre.

Konstitutionelle Fettsucht.

Man begegnet im täglichen Leben unter den Fettleibigen einer Anzahl von Individuen, bei denen die Fettleibigkeit gewissermaßen von Haus aus besteht. Es sind das Individuen, die oft hereditär schon zur Fettleibigkeit disponiert sind, und die bei näherer Analyse des Falles auch aufs bestimmteste angeben, daß es ihnen nicht möglich ist, der Zunahme ihres Körpergewichtes, die etwa von einer bestimmten Lebensperiode an entstanden ist, durch Einschränkung der Diät zu steuern, oder die auch aufs bestimmteste berichten,

daß es ihnen außerordentlich schwerfällt, durch Einschränkung der Diät ihr Körpergewicht zu dezimieren. Ein etwa erreichtes Defizit wird ohneweiters bei ihnen durch eine schnell darauf erfolgende Gewichtszunahme wieder ausgeglichen. Diese Individuen, die entweder schon in der Kindheit das Stigma der Fettsucht an sich tragen oder aber ihre Fettsucht erst von der Pubertät an, manchmal ausgesprochen erst später, erwerben, werden auch als konstitutionelle Fettsüchtige bezeichnet.

Die Analyse solcher Fälle fordert zunächst einmal zur Diskussion der Frage auf, ob es wirklich Individuen gibt, bei denen etwa der Gesamtumsatz ein derart niedriger ist, daß bei einer Appetenz, die wir als normal bezeichnen müssen, und bei einer Nahrungsaufnahme, die wir auch als durchschnittlich ganz normal bezeichnen müssen, eine Ersparung von Fett stattfindet. Eine solche Ersparung wäre durchaus möglich beispielsweise durch Verminderung des Grundumsatzes, d. h. desjenigen Umsatzes, den ein nüchternes und vollständig ruhendes Individuum aufweist, sie wäre auch denkbar etwa durch die Möglichkeit, mit größerem Nutzeffekt aus den Energien der zugeführten Nahrung Arbeit zu leisten. Eine solche Ersparung wäre schließlich auch denkbar durch eine bessere Ausnutzung der Nahrung, bzw. durch einen geringeren Energieverlust, den der Körper bei der Verdauungsarbeit aufweist. Alles zusammengenommen wäre aber in diesen Fällen das Wesentliche ein in der Tat verminderter Umsatz gegenüber der Norm, und diese Fettsucht, die man konstitutionelle Fettsucht nennen müßte (*v. Noorden* bezeichnet sie gegenüber der exogenen Fettsucht als endogene Fettsucht), würde sich mit dem decken, was man seit *Bouchardat* als Verlangsamung des Stoffwechsels bezeichnet. Man hat nun in der Stoffwechsellehre eine Reihe von Versuchen angestellt, um den Nachweis zu erbringen, daß in der Tat bei einer Reihe von Fettsüchtigen wirklich eine Herabminderung des Umsatzes besteht. Wir müssen, um diese Frage zu beantworten, zunächst die in der Literatur vorliegenden Untersuchungen in zwei Reihen teilen, und nehmen unter die erste Reihe jene Untersuchungen, bei denen der Gesamtumsatz innerhalb einer längeren Zeit (20—24 Stunden) in Respirationsapparaten durch indirekte Calorimetrie gemessen ist. In der zweiten Reihe werden wir diejenigen Versuche besprechen, die mit Hilfe der (*Zuntz-Gebhardt*schen) Respirationsanalyse aus kürzeren Respirationsreihen ermittelt sind.

Langfristige Respirationsanalysen Fettsüchtiger.

Derartige Versuche sind in erster Linie von *Rubner*[23], später von *v. Bergmann*[24] in der *Voit-Pettenkofer*schen Respirationskammer durchgeführt. *Rubner* verglich den Umsatz zweier Brüder, die in einem Hause unter gleichen Verhältnissen aufgewachsen waren, von denen aber der eine bei einer Körperlänge von 135 *cm* ein Gewicht von 25·65 *kg* aufwies, der andere bei einer Länge von 136 *cm* ein Gewicht von 40·59 *kg*. Letzterer konnte also mit einem gewissen Recht als fettsüchtig bezeichnet werden. *Rubner* fand nun für den

fetten Knaben einen Umsatz von 1817 Calorien, für den mageren Knaben von 1550 Calorien. Für 1 *kg* Körpergewicht berechnet ergab sich daraus beim fetten Knaben ein Calorienumsatz von 43·6, für den mageren um 52·0. Indessen hatte der fettleibige doch ein größeres Fettpolster, was auch in dem specifischen Gewicht dieses Knaben, das 975 gegenüber dem mageren, das 1038 betrug, zum Ausdruck kam. Aus diesem Grunde mußte bei der Berechnung des Umsatzes des fettleibigen das Fett als nicht respirierendes Protoplasma in Abzug gebracht werden, entsprechend den Ergebnissen des specifischen Gewichts. Auf diese Weise gelangte *Rubner* zu dem Ergebnis, daß, wenn man den Energieverbrauch des mageren und des fetten Knaben (berechnet nach Abzug des Fettes) vergleicht, der fette Knabe einen Energieverbrauch von ca. 35 Calorien pro 1 *kg* aufweisen müßte, um gewissermaßen den gleichen Umsatz im Hinblick auf die Protoplasmamasse zu haben wie der magere. Tatsächlich wies er aber, wie erwähnt, einen Umsatz von 43·6 Calorien auf. Er zeigte also gegenüber dem mageren keinen verminderten Umsatz. Für 1 m^2 Oberfläche berechnet, wiesen sogar beide den gleichen Umsatz auf. *Rubner* fand für den mageren 1290, für den fetten 1321 Calorien pro 1 m^2 Oberfläche.

Sodann hat *v. Bergmann* in einer größeren Versuchsreihe den Umsatz Fettleibiger mittels 24-Stunden-Versuchen in der *Pettenkofer*schen Respirationskammer durchgeführt, u. zw. hat er zu seinen Versuchen einen fettleibigen Mann und 3 fettleibige Frauen benutzt. Wir geben im folgenden die Werte seiner Versuche wieder. Sieht man sich die Ergebnisse dieser Versuche an, so muß man zweifellos zugestehen, daß sich zwar der männliche Patient nicht in einem sehr niedrigen Umsatz befindet, daß indessen bei zweien der weiblichen Patienten wenigstens zeitweise Umsatzzahlen zu finden sind, die entschieden unter der Norm liegen. Nun ist allerdings die Beurteilung des Umsatzes bei einem Fettsüchtigen erschwert. Man kann nicht den Umsatz berechnen pro 1 *kg* Körpergewicht des Fettsüchtigen, weil ja, wie das schon bei dem fettsüchtigen Knaben *Rubners* auseinandergesetzt worden ist, ein großer Teil des Fettgewebes auf das Körpergewicht entfällt. Man muß also, um zu einer vergleichenden Beurteilung zu gelangen, gewissermaßen den Umsatz des Fettsüchtigen vergleichen mit dem Umsatz einer normalen Person, oder mit anderen Worten, man muß das Normalgewicht einer Person von gleicher Länge als Maßstab zu grunde legen. Wir wollen in folgendem die *v. Bergmann*schen Befunde wiedergeben:

1. Patient M. Mit 33 Jahren allgemeine Fettsucht. Körpergewicht von 115 *kg* auf 98 *kg* gesunken. Ätiologisch reichlicher Bier- und Schnapskonsum.

Eine Angabe, wie groß der Patient ist, fehlt, so daß man nicht im stande ist, das Normalgewicht aus der *Broca*schen Formel zu berechnen. Immerhin muß man ohneweiters anerkennen, daß sowohl der Calorienumsatz pro 1 *kg* Körpergewicht als auch auf 1 m^2 Oberfläche berechnet, ein außerordentlich

hoher ist, und daß man von einer Verminderung des Gesamtumsatzes in diesem Falle nicht zu sprechen berechtigt ist.

Der Calorienumsatz auf 1 *kg* und Oberfläche bezogen bei Patient M.:

Nr.	Gewicht *kg*	Oberfläche *Meeh*sche Formel m^2	Gesamt-Calorien-produktion Calorien	Calorien pro 1 *kg* Calorien	Calorien pro 1 m^2 Calorien
I.	104·0	2·720	3472	33·4	1276
II.	103·5	2·712	3633	35·1	1340
III.	102·5	2·693	3620	34·5	1344
IV.	102·0	2·685	3629	35·6	1352
V.	99·0	2·632	5394	54·5	2049
VI.	98·0	2·615	4632	47·3	1772
VII.	97·0	2·597	4202	43·3	1618
VIII.	97·0	2·597	4597	47·4	1770
IX.	96·0	2·597	4500	46·9	1745

2. Versuch mit der Patientin P. 39jährige Köchin, die erst vom 34. Lebensjahre ab beträchtlich fetter geworden ist. Das Körpergewicht der Patientin beträgt bei der Aufnahme 96 *kg* und sinkt alsdann auf 89 *kg*.

Der Calorienumsatz auf 1 *kg* und Oberfläche bezogen bei Patientin P.:

Nr.	Gewicht	Gesamt-Calorien-produktion	Oberfläche m^2	Calorien pro 1 *kg* 24 Stunden	Calorien pro 1 m^2 24 Stunden	Bemerkung
I.	96·2	2174	2·85	22·7	843	Berechnet aus 8 Stunden Hunger.
	95·9	—	—	—	—	14–22 Stunden nach dem Essen.
II.	95·9	2206	2·85	23·0	855	do.
	94·7	—	—	—	—	
III.	96·1	1770	2·85	18·4	686	do.
	95·2	—	—	—	—	
IV.	96·0	2116	2·85	22·0	821	do.
	94·9	—	—	—	—	6 Tabletten Thyreoidin
V.	96·0	2206	2·85	23·0	855	do.
	94·9	—	—	—	—	6 Tabletten
VI.	94·4	2000	2·55	21·2	784	do.
	93·2	—	—	—	—	6 Tabletten
VII.	92·1	1780	2·49	19·3	715	Berechnet aus 10 Stunden unmittelbar nach einer Mahlzeit.
	90·5	—	—	—	—	
VIII.	90·5	2091	2·48	23·1	843	
	89·5	—	—	—	—	

VII. Mahlzeit, nach 24 Stunden Hunger eingenommen, 6 Tabletten Thyreoidin, 60 Fett, 58 Eiweiß, 77·5 Kohlenhydrate = 1256 Calorien.

VIII. Keine Tabletten, 50 Fett, 54 Eiweiß, 12 Kohlenhydrate = 1011 Calorien.

Bei diesen Versuchen kommt man, wenn man die Calorienproduktion für eine gleiche normale Person berechnet, wohl zu der Meinung, daß

pro 1 *kg* Körpergewicht der Umsatz gegenüber der Norm herabgesetzt ist. Es ist zwar auch hier die Größe der Versuchsperson nicht angegeben, es ist aber wohl anzunehmen, daß die Patientin nicht eine über die Norm große Person gewesen ist, sonst würde sie nicht so den Eindruck einer Fettsüchtigen gemacht haben. Nimmt man daher ein Körpergewicht von 70 *kg* als Normalgewicht an, so wäre der zu berechnende Umsatz ca. 2400 Calorien, hinter dem in der Tat diese Patientin in dem *v. Bergmann*schen Versuch zurückbleibt. Auf die Körperoberfläche berechnet, kommt *v. Bergmann* ebenfalls zu einem Werte, der einen unter die Norm erniedrigten Umsatz zeigt. Wir wollen aber dieser Berechnung keine allzu große Bedeutung, wenigstens für die Klinik, beimessen, da unseres Erachtens die Bestimmung der Körperoberfläche aus der *Meeh*schen Formel bei der Fettsucht sicher etwas Mißliches an sich hat, auch wenn man sich der *Bouchard*schen Formel bedient, wie es *v. Bergmann* getan hat. Viel sicherer und zumal für die Klinik vorteilhafter scheint uns jedenfalls die Beurteilung des Umsatzes nach dem Normalgewicht zu sein.

Patientin L., 25jährige Blumenarbeiterin, die in den letzten Jahren ca. 60 Pfund zugenommen hat, wiegt bei der Aufnahme 87 *kg*. Umsatz ergibt 2195 Calorien im ersten Versuch, im zweiten 1900. Pro 1 *kg* Körpergewicht wäre das im ersten Versuch rund 25 Calorien, im zweiten Versuch rund 22 Calorien, auf 1 m^2 Oberfläche berechnet im ersten Versuch 930, im zweiten Versuch 805·4 Calorien. Vergleicht man hier wiederum den Umsatz pro 1 *kg* Körpergewicht mit dem einer normalen Person von 60—70 *kg* Körpergewicht, so kommt man zu dem Schlusse, daß vielleicht der Umsatz niedriger ist als der einer normalen Person. Ebenfalls hält sich, für 1 m^2 Oberfläche berechnet, der Umsatz unter der Norm.

Versuch mit der Patientin P. 33jährige Frau, die seit früher Kindheit auffallend dick gewesen ist; in den letzten Jahren erhebliche Zunahme des Körpergewichts. Hier ergibt sich bei einer Zufuhr von 2022 Calorien und bei einem Körpergewicht von 88·3 *kg* ein Umsatz von 1780 Calorien innerhalb 24 Stunden. Das ist pro 1 *kg* Körpergewicht 20·2 Calorien, pro 1 m^2 Oberfläche 669 Calorien. Bei einer Zufuhr von 1960 Calorien und bei einem Körpergewicht von 87 *kg* ergibt sich ein Calorienumsatz innerhalb 24 Stunden von 2340, d. i. pro 1 *kg* Körpergewicht 27 Calorien, pro 1 m^2 Oberfläche 1035 Calorien, und schließlich bei einer Zufuhr von 329 Calorien stellt sich der Umsatz bei einem Gewicht von 86 *kg* auf 1760 Calorien, pro 1 *kg* Körpergewicht also 20·5 und pro 1 m^2 Oberfläche berechnet 662 Calorien. Vergleicht man auch wieder diese Werte mit denen einer entsprechenden normalen Person, so kommt man zu dem Schluß, daß hier der Umsatz entschieden gegenüber einer Normalperson erniedrigt ist. Für eine normale Person läßt sich der Umsatz in diesem Falle auf mindestens 2000—2400 Calorien berechnen. Auffallend niedrig sind auch hier wieder teilweise die Werte der Calorienproduktion, pro 1 m^2 Oberfläche berechnet. Aber wenn wir uns auch gar nicht an die Umsatzberechnung, bezogen auf die Oberfläche, halten wollen, sondern

den Umsatz mit dem einer „Normalperson" vergleichen, so erscheint es unter diesem Gesichtspunkte doch nicht zweifelhaft, daß in den *v. Bergmann*schen Versuchen, zeitweise eine wirkliche Einschränkung des Umsatzes vor allen Dingen bei der letzten Patientin anzunehmen ist. Wenn sich auch die Herabsetzung des Umsatzes nur auf 100—200 Calorien pro Tag zeigen mag, so genügt eine derartige Einsparung doch, um innerhalb längerer Zeit das Bild der ausgeprägten Fettsucht hervorzubringen (cf. S. 315). Auffällig ist in einigen der *v. Bergmann*schen Versuche, z. B. in dem Versuch der Patientin L., wie auch in dem Versuch der Patientin W. das Schwanken des Umsatzes. Man findet nicht jene Konstanz des Umsatzes, wie sie beim Hunger oder unter sonstigen normalen Verhältnissen zu finden ist, sondern man findet Schwankungen, die oft mehr als 30% des Gesamtumsatzes betragen. Daß derartige Schwankungen des Umsatzes existieren, ist hier für die Fettsucht bewiesen. Die Beobachtungen des täglichen Lebens lassen aber auch vermuten, daß selbst unter physiologischen Verhältnissen zeitweise der Umsatz gesteigert, zeitweise reduziert sein kann. Besonders frappant erscheinen diese Dinge im Leben der Frau sowohl in den einzelnen Monatsperioden als auch z. B. in den Perioden der Gravidität zu sein. Es gibt aber auch sicherlich eine Anpassung an niedere Nahrungszufuhr, d. h. es kann bei chronischer Inanition der Umsatz auf Werte von 15—20 Calorien pro 1 *kg*, d. h. 30—50—60% unter die Norm herabsinken. Ja es darf auch nicht verschwiegen werden, daß auch niedrige Umsatzwerte bei normalen Individuen zu finden sind (*Löwy* und *Hirschfeld*[25]); und bei stupurösen Geisteskranken konnte sogar *Grafe*[26] Umsatzwerte von einer Niedrigkeit feststellen, wie man sie nur beim Myxödem gefunden hat. Das alles spricht aber dafür, daß der niedrige Umsatzwert allein das Wesen der Fettsucht nicht ausmachen kann.

Kurzfristige Respirationsversuche.

Man hat kurzfristige Respirationsversuche angestellt mit der Analyse des Sauerstoffs, bzw. der Kohlensäure im *Zuntz-Gebhardt*schen Respirationsapparat.

Wenn man nach *Magnus-Levy*[27] als normal einen Sauerstoffverbrauch von 220—250 cm^3 für einen 60—70 *kg* schweren Mann und einen Sauerstoffverbrauch von 190—230 cm^3 für eine 59—68 *kg* schwere Frau annimmt, so ersieht man aus den hier angeführten Zahlen von *Magnus-Levy*, denen sich die Zahlen der übrigen Autoren, die ähnliche Versuche angestellt haben, im übrigen vollkommen anschließen, daß von einer Herabsetzung des Umsatzes auf Grund dieser Respirationsanalyse nicht die Rede sein kann. Ebenso verhält es sich mit der Bestimmung der Kohlensäureproduktion, die, wenn wir auch die Werte im einzelnen nicht hier aufführen, Zahlen ergibt, die absolut innerhalb der Norm liegen. Damit ist allerdings nicht gesagt, daß nun wirk-

lich bei der Fettsucht oder wenigstens der konstitutionellen Fettsucht eine Verminderung des Umsatzes aus diesen Versuchen zu schließen nicht möglich ist. Man kann nur folgendes sagen: die Fehler des *Zuntz-Gebhardt*schen Verfahrens liegen in einer solchen Breite (bis zu 10%), daß Minderungen des Umsatzes, die sich innerhalb dieser Grenzen halten, nicht zum Ausdruck zu kommen brauchen. Außerdem beschränkt sich das *Zuntz-Gebhardt*sche Verfahren nur auf die Ermittlung des Grund- oder Ruheumsatzes, läßt zunächst aber die Ermittlung des Umsatzzuwachses durch Nahrungsaufnahme und die durch körperliche Leistung außer acht. (Darum sind die *v. Bergmann*schen 24-Stunden-Versuche, bei denen sich die Patienten bewegen können, beweiskräftiger.) Diese Gesichtspunkte sind schon von einigen Autoren in Rücksicht gezogen worden. So haben beispielsweise *Jaquet* und *Svenson*[28] die Steigerung des Gaswechsels bei drei fettleibigen Individuen studiert, die zutage tritt nach der Nahrungsaufnahme. Man kann sich nämlich den Gesamtumsatz des Tages für einen 70 *kg* schweren Mann in folgende Werte aufgelöst denken: Grund- oder Ruheumsatz = 1500 Calorien; Zuwachs des Umsatzes durch Nahrungsaufnahme (Verdauungsarbeit) = 200 Calorien; Zuwachs des Umsatzes durch körperliche Leistung im Laufe des Tages etwa 860 Calorien. *Jaquet* und *Svenson* haben, wie gesagt, die Frage aufgeworfen, ob eventuell ein Fettsüchtiger darum Nahrungscalorien einspart, weil er etwas weniger Energie bei der Verdauungsarbeit entfaltet. In der Tat haben die Autoren statt eines zu erwartenden Mehrumsatzes von 21—28% (*Magnus-Levy*) durch die Verdauungsarbeit bei einem Fettsüchtigen einen solchen im Durchschnitt von 13% nach der Verdauungsarbeit nachgewiesen. Darauf hat schon *Magnus-Levy* mit Recht entgegnet, daß man die Steigerung der Oxydation nach Nahrungsaufnahme nicht in Beziehung zum durchschnittlich als normal anzusehenden Grundumsatz setzen darf, sondern daß die für das Individuum relativen Werte das Maßgebende seien. Auch *v. Noorden* schließt sich dem an und vertritt die Ansicht, daß die von *Jaquet* und *Svenson* angeführten Zahlen noch im Bereiche der Norm liegen. *Stähelin* hat nun diese Frage weiter aufgenommen und hat bei der Feststellung des respiratorischen Quotienten bei Fettsüchtigen weniger eine Einschränkung des Umsatzes durch die Nahrung gefunden, als vielmehr eine verlangsamte Eiweißzersetzung, wahrscheinlich auch damit eine Verzögerung der Kohlenhydratverbrennung; (ähnliches hat aber *Grafe* auch an stupurösen Geisteskranken gefunden). Es vermag daher auch nicht die *Jaquet-Svenson*sche, ebensowenig wie die *Stähelin*sche Versuchsreihe die Frage der konstitutionellen Fettsucht zu lösen. Die Fettsucht ist auch nicht durch die Frage zu lösen, ob eine Einsparung von Fett etwa dadurch stattfinden kann, daß ein Fettsüchtiger einen größeren Nutzeffekt bei der Arbeitsleistung aufweist als der Gesunde; im Gegenteil wird ein Mensch, der ein reichliches Fettpolster hat, sogar unter erschwerten Umständen, d. h. mit relativ vermehrtem Verbrauch von potentieller Energie, Arbeit leisten, so daß wir a priori auf diese Frage nicht näher einzugehen brauchen.

Respirationsanalysen bei Fettsüchtigen nach *Magnus-Levy.*

Name	Alter (Jahre)	Gewicht *kg*	Körperlänge *cm*	O_2-Verbrauch pro Minute *cm*³	O_2-Verbrauch pro *kg* u. Minute *cm*³
Kind H.	4	48·8	129	153·6	3·15
Frl. Mal.	64	69·5	151	239·8	3·45
Fr. St.	56	76·0	144	188·6	2·48
Fr. E. Kr.	25	77·0	156	226·6	2·94
Fr. K.	57	88·0	?	330·2	3·74
Frl. Bn.	43	107·0	160	257·3	2·40
Fr. Ha.	32	111·4	160	320·2	2·88
Fr. Schn.	41	133·3	152	282·0	2·12
Herr A. G.	23	80·2	174	257·8	3·22
„ Mar.	43	80·1	169	278·6	3·48
„ Stab.	71	91·5	169	258·0	2·82
„ N. D.	28	92·7	167	262·2	2·83
„ Ha.	46	96·0	167	231·2	2·41
„ D. O.	48	109·0	167	307·2	2·82

Wenn wir nun auch, wie gesagt, aus diesen Respirationsanalysen keine einwandfreien Schlüsse über den Umsatz des konstitutionellen Fettsüchtigen ziehen können, so dürfen wir auf der anderen Seite aber nicht von der Hand weisen, was uns eine große Reihe klinischer Erfahrungen die Tatsache lehrt, daß manche Fettleibige, die mit auffallend niederen Calorienquanten der Nahrung bedacht werden, ihren Umsatz aufrecht erhalten, ja sogar noch einen Gewichtsansatz aufweisen. Derartige genau berechnete Versuche existieren in größerer Menge. Wir wollen einige dieser Versuche wenigstens hier anführen.

Nach *v. Noorden*[30] verlor ein 35jähriger Mann von 102 *kg* Körpergewicht bei einer Zufuhr von 1720 Calorien innerhalb 3 Monaten nur 1 *kg* an Körpergewicht trotz körperlicher Tätigkeit. Eine 65jährige Frau mit 86 *kg* Körpergewicht vermehrte bei einer Zufuhr von 900—1000 Calorien ihr Körpergewicht um 1 Pfund. Ein 13jähriges Mädchen von 1·20 *m* Länge und 55·2 *kg* Körpergewicht, hereditär mit Adipositas belastet, hielt während 6 Wochen unter genauer Kontrolle ihr Gewicht bei einer Zufuhr von 750—850 Calorien.

Schwenkenbecher[31] beobachtete zwei fettleibige Mädchen, deren Körpergewicht erst bei einer Nahrungszufuhr von 17 Calorien zu sinken begann. Weitere derartige Beobachtungen liegen von *Salomon*[32], *Umber*[33] u. a. vor, auf die hier einzugehen überflüssig ist, beweisen doch dieselben, was jeder in der Praxis leicht zu sehen Gelegenheit hat, daß eben manche Fälle von Fettsucht in der Tat in einer außerordentlich geringen Nahrungszufuhr ihr Auslangen zu finden vermögen. Wir verzichten daher auch, unsere eigenen Fälle, die auf der II. medizinischen Klinik beobachtet worden sind, hier anzuziehen.

Das Wesen der endogenen Fettsucht.

Sowohl durch diese indirekten Rechnungsversuche als auch durch die exakten Feststellungen von *v. Bergmann* erscheint uns der absolute Beweis erbracht, daß in der Tat in manchen Fällen von Fettsucht, die man als konstitutionell bezeichnen mag, eine Verminderung des Umsatzes zu finden ist.

Allerdings ist auch hier mit der einfachen Definition „Verminderung des Gesamtumsatzes“ das Wesen der Fettsucht nicht definiert. Es wäre ja denkbar, daß z. B. eine Reihe von Fällen sog. konstitutioneller Fettsucht weniger als Fälle primärer Verringerung des Gesamtumsatzes aufzufassen sind; es ist durchaus annehmbar, daß das Primäre der Störung in einer lipogenen Tendenz, d. h. in einer Neigung des Körpers, ein reichliches Fettgewebe zu bilden, bestände. Unter dieser Prämisse wäre es beispielsweise durchaus möglich, daß ein Organismus Fett aufspart, ganz gleichgültig, ob seine Nahrungszufuhr 40 Calorien oder 20 oder 30 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht beträgt. Diese Vorstellung ist nicht nur nicht als etwas vom stoffwechselpathologischen Standpunkte aus Unwahrscheinliches von der Hand zu weisen, sie ist vielmehr aus zwei Gesichtspunkten heraus mit Recht diskutierbar. Der eine Gesichtspunkt liegt in der Tatsache, daß wir bei manchen Menschen auch ohne das Auftreten von Fettsucht niedere Umsatzwerte finden (s. S. 321). Der andere Gesichtspunkt ist die Beobachtung bestimmter Formen von Fettablagerung, zu denen wir erstens die Lipome, zweitens die Fettsucht in der Form der *Dercum*schen Krankheit und drittens die Dystrophia adiposo-genitalis zu rechnen haben. Bei diesen drei Störungen der Fettbildung, wenn sie auch nur partielle Störungen der Fettbildung darstellen, ist es unmöglich, das Fettgewebe durch rein diätetische Maßnahmen zum Einschmelzen zu bringen. Ja, wenn man beispielsweise Menschen mit Lipombildungen der intensivsten Hungerkur aussetzt, so bleiben die Lipome nach wie vor bestehen, trotzdem, wie Untersuchungen von *Gideon Wells* zeigen, der Fettstoffwechsel der Lipome gar kein anderer sein kann, als der Fettstoffwechsel des im subcutanen Bindegewebe abgelagerten Fettes. Genau so verhält es sich auch bei der *Dercum*schen Krankheit und bei dem *Fröhlich*schen Symptomenkomplex. In diesen Fällen muß eine, dem allgemeinen Stoffwechsel entzogene Fettbildung, bei der zugleich das Fett so gut wie unangreifbar gemacht ist, vorhanden sein, und fraglos kann man in vielen Fällen von konstitutioneller Fettsucht ähnlichen Verhältnissen begegnen. Gewiß verlieren die meisten Fälle konstitutioneller Fettsucht bei einer diätetischen Abmagerungskur zunächst etwas von ihrem Gewicht. Aber dieser Gewichtsverlust, der natürlich zu einem Teile auf Verlust von Fett zurückzuführen ist, zum großen Teile aber auch auf Verlust des in dem Gewebe aufgestapelten Wassers, entspricht nicht immer den aus dem diätetischen Regime zu erwartenden Fetteinschmelzungen, selbst wenn man auf eine Nahrungsmenge heruntergeht, die noch weit unter dem Wert liegt, den man selbst in hochgradigen Fällen von konstitutioneller Fettsucht als Umsatzwert ansehen muß. Diese Tatsache spricht sehr für das Bestehen der Möglichkeit, daß das Wesen der konstitutionellen Fettsucht in der Tat primär in einer lipogenen Tendenz zu suchen ist, und daß sekundär erst diese lipogene Tendenz, wie auseinandergesetzt wurde, zu einer Einschränkung des Umsatzes führt. So würden sich auch die aus Stoffwechseluntersuchungen vor allen Dingen kurzfristiger Natur ergebenden negativen Erfahrungen erklären lassen. Daß trotzdem bei der konstitutionellen Fettsucht die Möglichkeit besteht, das Fett-

gewebe eventuell zum Einschmelzen zu bringen, ist uns ja durch die Empirie bei der Verwendung der Organpräparate (Schilddrüse etc.) bekannt geworden. Es ist wohl eine der gesichertsten Tatsachen der Stoffwechsellehre, daß die Schilddrüse ein inneres Sekret absondert, das den Gesamtumsatz zu steigern vermag, und auf der anderen Seite wissen wir, daß da, wo diese Absonderungen des inneren Schilddrüsensekrets fehlen, z. B. beim Myxödem, eine Verminderung des Gesamtumsatzes in zum Teil ganz erheblichem Grade vorhanden ist. Steigerungen des Gesamtumsatzes durch Schilddrüsenpräparate sind auch experimentell in Respirationsversuchen zur Evidenz erwiesen. Wir erinnern hier an die Versuche von *Magnus-Levy*[35] und vor allen Dingen auch an die Versuche *Steyrers*[36]. Daß das Wesen der *Basedow*schen Krankheit als eine Erkrankung, mit Hyperthyreoidismus einhergehend, aufzufassen ist, beweist die Feststellung des Gesamtumsatzes Basedowkranker, bei denen man teilweise Umsatzsteigerungen bis zu 100 und mehr Prozent über die Norm hat feststellen können. Daraus geht also hervor, daß in der Tat der Körper eine Drüse besitzt, die den Umsatz zu steigern und den Umsatz durch verminderte innere Sekretion herabzusetzen vermag. Wenn unser Körper eine konstante Temperatur um 37° herum aufweist, u. zw. sowohl unter den Verhältnissen der physikalischen als auch chemischen Wärmeregulation, so ist an der Aufrechterhaltung dieser Körpertemperatur natürlich neben der Regulierung der Wärmeabgabe die Wärmebildung die Ursache, welche in ihrem Gesamtumfange durch die Schilddrüse bestimmt wird. Man fragt sich wiederum, wozu wir eine gewisse Höhe der Körpertemperatur aufweisen müssen, die immerhin doch einen relativ hohen Umsatz erfordert. Es wäre doch denkbar, daß wir in gleicher Weise mit einer niederen Körpertemperatur und einem niederen Umsatz unser Leben ebensogut fristen können. (Eine noch höhere Körpertemperatur als der Mensch weisen z. B. die Vögel auf.) Man kommt hier zur Vorstellung, daß zum Ablauf der eigentlichen Prozesse des Lebens weniger, wie wir aus entsprechenden klinischen Erfahrungen sehen, eine bestimmte Höhe des Umsatzes erforderlich ist, als vielmehr nur ein bestimmtes Wärmemilieu, das durch die Körpertemperatur ausgedrückt wird. Und unser Wärmemilieu dürfte ein solches sein, in dem der Ablauf der eigentlichen cellulären und sonstigen Lebensprozesse optimal vor sich gehen kann. Die Wärmetönung, die durch den Ablauf der eigentlichen Lebensprozesse entsteht, ist dabei gegenüber der toten Wärme, die gewissermaßen nur entsteht, um den optimalen Ablauf der Reaktionen zu bewerkstelligen (Erhaltung einer bestimmten Körpertemperatur), gering. Steigerung der Schilddrüse würde also gewissermaßen nur eine Vermehrung der toten Wärmemenge hervorbringen, eine Verminderung der Schilddrüsenfunktion dagegen dazu führen, daß, wenn nicht andere lokale Ausgleiche existieren, z. B. Verminderung der Wärmeabgabe durch die (z. B. beim Myxödem) eigenartig veränderte Haut etc., der Ablauf der eigentlichen Lebensprozesse ein verschlechterter ist.

Diese Verhältnisse lassen sich auch bis zu einem gewissen Grade auf die Fettsucht übertragen. Die lipogene Tendenz des Unterhautfettgewebes bei

der Fettsucht mag dazu führen, daß in der Tat primär die für 1 m^2 Oberfläche berechnete Wärmeabgabe vermindert ist. Sie kann aber vermindert sein, weil die Verhältnisse der Wärmebildung gleichsinnig verändert sind, ähnlich etwa wie beim Myxödem. Trotzdem wird bei der konstitutionellen Fettsucht der Wärmeumsatz kein so herabgesetzter sein, daß etwa der Ablauf der Lebensprozesse notleidet. Eine normale Körpertemperatur, wenigstens nach unten hin, kann sich der (konstitutionell) Fettleibige mit Leichtigkeit erhalten.

Fraglos ist nun die Schilddrüse nicht allein dasjenige Organ, das gewissermaßen mit der Bestimmung des Gesamtumsatzes betraut wird, es dürfte vielleicht nur das Zentralorgan sein; so wenig wie etwa das Pankreas allein dasjenige Organ ist, das den Kohlenhydratverbrauch (in den Muskelorganen) reguliert, vielmehr ist anzunehmen, daß sich an der Regulierung des Gesamtumsatzes auch andere Organe, die eine innere Sekretion aufweisen, beteiligen und daß auch das Nervensystem (Sympathicus) einen Anteil an der Regulierung dieses Umsatzes hat. Der Umsatz, der zur Bildung toter Wärme führt, ist ja in erster Linie ein Kohlenhydratumsatz. Wenn man dann z. B. die Rolle des Nervensystems und des Pankreas in Rücksicht zieht, so kommt man zu dem Schlusse, daß auch das Pankreas in diesem Kohlenhydratumsatz eine Rolle spielen muß und darum auch ein der Schilddrüse untergeordnetes Organ darstellt. Indirekte Beweise für diese Auffassung lassen sich durch die Versuche von *Stähelin, Grote* und *Falta*[37] erbringen, die gefunden haben, daß die Pankreasexstirpation bei Hunden zu einer sehr erheblichen Vergrößerung des Gesamtumsatzes führt. Die Funktion des Pankreas wäre dann diejenige eines Organs, das den Kohlenhydratverbrauch auf der einen Seite im speziellen reguliert, auf der anderen Seite aber auch den Gesamtumsatz durch Beeinflussung der Schilddrüse herabzudrücken in der Lage ist.

Neben dem Pankreas kommen noch andere Organe innerer Sekretion in Betracht, die den Gesamtumsatz zu beeinflussen vermögen, wir nennen hier die Nebennieren. Wir können das weniger aus direkten Versuchen, die mit dem Organsafte der Nebennieren angestellt sind, schließen, als vielmehr aus indirekten Versuchen, die wir selbst in einem Falle von *Addison*scher Krankheit zusammen mit *Rosenberg*[38] haben feststellen können. In diesem Falle war eine deutliche Herabsetzung des Gesamtumsatzes etwa um 30% gegenüber der Norm zu konstatieren, zugleich auf der anderen Seite eine Umsatzsteigerung zu beobachten, sobald man den Kranken Adrenalin unter die Haut injizierte. Damit soll nicht etwa gesagt sein, daß der Körper in dem Adrenalin ein Mittel besitzt, um den Umsatz zu steigern, oder aber, daß das Mark der Nebenniere etwa die Umsatzsteigerung verursacht; es wäre durchaus denkbar, daß in diesem Falle das Adrenalin nur indirekt anregende Wirkung, z. B. auf die Schilddrüse ausgeübt hat. Aber daß die Nebennieren überhaupt, ob Mark oder Rinde ist gleichgültig, einen Einfluß auf die Umsatzregulierung hat, erscheint höchst wahrscheinlich. Während wir aus der Einwirkung der Nebenniere und des Pankreas auf die Regulierung des Umsatzes nur indirekt schließen, gestatten uns Beobachtungen klinischer Natur, z. B. nach der Kastration sowohl bei

männlichen als auch bei weiblichen Individuen anzunehmen, daß die Geschlechtsorgane einen den Umsatz stark beeinflussenden Einfluß ausüben. Die Beobachtungen an den Eunuchen, die zur Fettsucht stets hinneigen, die Fettsucht der Eunuchoiden, das sind Individuen mit herabgesetzter Geschlechtsfunktion, das Auftreten der Fettsucht bei Frauen, denen die Ovarien exstirpiert sind, das Auftreten der Fettsucht nach dem Klimakterium bei der Frau, alle diese Beobachtungen führen dazu, anzunehmen, daß auch bei den Menschen die Geschlechtsorgane einen den Umsatz steigernden Einfluß ausüben. Nach neuesten biologischen Untersuchungen sind es dabei in erster Linie bestimmte Zwischenzellen in dem Stroma der Hoden, die sog. *Leydig*schen Zellen, die diesen wichtigen Einfluß ausüben, und ähnliche Zellen beobachtet man auch in den Eierstöcken der Frau. Damit ist nicht die Reihe derjenigen Organe, die Beziehung zum Fettstoffwechsel, d. h. zu dem Gesamtstoffwechsel besitzen, erschöpft. Auch die Hypophysis und die Glandula pinealis haben wohl Beziehungen zum Fettstoffwechsel, wie man aus ganz bestimmten Ausfallserscheinungen nach Exstirpation der Hypophyse annehmen kann und wie uns auch bestimmte Symptome bei Erkrankungen dieser Drüse mit innerer Sekretion zeigen. Es wird auf diese klinischen Komplexe noch näher eingegangen. Es ist denkbar, daß alle diese Drüsen mit innerer Sekretion Hormone produzieren, die einmal sich gegenseitig beeinflussen, sodann aber auf ein (in der Regio hypothalamica gelegenes) Sympathicus-Stoßwechselcentrum wirken, von dem aus eine Regulierung des Umsatzes möglich ist.

Wenn wir die konstitutionelle Fettsucht, d. h. diejenige Fettsucht, bei der die Überfütterung allein nicht das ursächliche Moment darstellt, nach klinischen Prinzipien einteilen sollen, so könnten wir dieser Fettsucht eine Einteilung je nach der zu grunde liegenden Drüsenstörung geben, indessen ist das klinisch schwer, weil wir in den jeweiligen Fettsuchtformen nicht bloß den Ausdruck einer einzigen Drüsenerkrankung finden, ja in manchen Fällen ist es fraglich, ob wir überhaupt auch nur eine Drüsenerkrankung vermuten können. Man wird indessen immerhin eine Einteilung der konstitutionellen Fettsuchtsformen versuchen und wir wollen diese Einteilung folgendermaßen gestalten.

1. Fettsucht mit thyreogenen Zügen.
2. Die Fettsucht der Jugendlichen (hypophysäre Fettsucht? Anhang dazu die Dystrophia adiposo-genitalis).
3. Die Eunuchenfettsucht (der Eunuchoidismus).
4. Ovariogene Fettsucht.
5. Konstitutionelle Fettsucht unbekannter Organätiologie.

Klinik der Fettsucht.

Wir werden in unserer klinischen Darstellung die Fettsucht nicht in einzelne Formen, so wie wir sie eben gegeben haben, zergliedern, sondern sie im allgemeinen besprechen. Nur einige Formen, wie die *Dercum*sche Krankheit

und die *Fröhi*sche Dystrophia adiposo-genitalis, werden wir gesondert besprechen.

Allgemeinätiologische Faktoren.

Die Fettsucht durch Heredität. In einem großen Teil aller Fälle findet man ein hereditäres Moment in der Fettsucht. Unter den Krankengeschichten der II. med. Klinik mit der Diagnose Fettsucht finden wir in 40% der Fälle Heredität angegeben. Diese stark hereditäre Neigung zur Fettsucht ist auch von anderen Autoren betont worden. *Bouchard*[39] findet unter 94 Fällen von Fettsucht 43 mit Fettsucht in Aszendenz (d. s. = 46%), 28 Fälle mit Gicht, 14 mit Diabetes. Das Eigentümliche dieser Heredität manifestiert sich darin, daß vorwiegend nur die weiblichen Mitglieder der Familie, in anderen Fällen auch wieder nur die männlichen Mitglieder zur Fettsucht neigen, daß ferner, obzwar die später Fettsüchtigen als Kinder sehr wohlgenährt erscheinen, die eigentliche Fettsucht aber erst von einem gewissen Zeitpunkt an, etwa vom 20. Lebensjahre, sich entwickelt und die Entwicklung der Fettsucht eine außerordentlich langsame ist. Auch Kombinationen mit Diabetes in späteren Jahren sind hier häufig in hereditären Fällen von Fettsucht zu beobachten, ebenso wie man bei Kindern fettsüchtiger Eltern vielfach eine exsudative Diathese antrifft. Es ist schwer, im einzelnen die Entstehungsursache dieser hereditären Fettsucht zu definieren. Man kann wohl in den meisten Fällen weder die Drüsen mit innerer Sekretion noch irgend andere spezielle Ursachen anschuldigen, wie auch die Bequemlichkeit, bzw. Surmenage solcher hereditär zur Fettsucht veranlagten Menschen nicht allein das Ausschlaggebende sein kann. Derartige Fälle hereditärer Fettsucht werden uns wohl auch kaum durch die respiratorische Analyse der Erkenntnis näher gebracht.

Die Fettsucht wird bei Männern weniger häufig beobachtet als bei Frauen. Es kommt auf 2 fettsüchtige Frauen statistisch etwa 1 fettsüchtiger Mann. Sehr häufig ist die Fettsucht auch eine Rasseneigentümlichkeit. *v. Noorden* betont besonders die Fettleibigkeit unter den jüdischen Frauen. Er führt das indessen nicht auf eine vererbte protoplasmatische Anlage zurück, sondern auf die Ursache der Lebensweise dieser Frauen. Hang zur Bequemlichkeit, Scheu vor Muskelanstrengung, die Überzeugung dieser Frauen, daß nur eine kräftige Kost dem Körper zuträglich sei und daraus sich entwickelnde Surmenage, das sei die Ursache dieser Heredität. *v. Noorden* macht nach seinen Beobachtungen übrigens auf eine relativ nicht seltene Komplikation mit myxödematösen Zuständen bei den jüdischen Frauen aufmerksam, wobei die myxödematösen Zeichen oft erst nach der Entziehungskur, manchmal allerdings auch mit der Fettleibigkeit zu gleicher Zeit auftraten. Nach *v. Noorden* ist möglicherweise die Ursache dieses myxödematösen Einschlages, der die Folge eines Hypo-, bzw. Dysthyreoidismus ist, in einer Degeneration durch häufige Verwandtschaftsehen zu suchen.

Man findet übrigens nicht nur bei Juden diese Neigung zur Fettsucht unter den Frauen, sie ist ebenso unter den Frauen des Orients, vor allem aber unter den Frauen Klein-Asiens zu finden. Das mag wohl auch z. T. daran liegen, daß der Orientale fettsüchtige Frauen besonders hochschätzt, und die bequeme Lebensweise der orientalischen Frau der Fettsucht Vorschub leistet.

Was die Frage der Lebensweise anbetrifft, so konnte *Bouchard* im Jahre 1878 an 103 Fällen von Fettleibigkeit zeigen, daß nur in 40% zu große Esser zu finden waren und daß in 37% eine zu geringe körperliche Bewegung für das Entstehen der Fettleibigkeit verantwortlich zu machen war, bei den übrigen 33% bestand also ätiologisch das Moment der endogenen Fettsucht. Natürlich sind diese Zahlen nur approximativ zu beurteilen; sie geben aber im großen und ganzen ein Bild, das auch heute noch als treffend bezeichnet werden muß. Wir führen hier unsere eigene Statistik an: unter 45 Fällen von Fettsucht 10 Fälle endogener Fettsucht, d. s. rund 22%.

Unter den einzelnen Berufsarten herrscht (bei Männern) die Fettsucht vor bei Restaurateuren, ferner bei Bäckern und Schlächtern, allerdings sind das nur Beobachtungen aus dem Krankenhause. Wie die Statistik über die Fettsüchtigen der wohlhabenderen Bevölkerung lehrt, ist hier eine besondere Häufigkeit etwa in einzelnen Berufsarten nicht zu ersehen. Es ist wohl ohneweiters einleuchtend, daß die Überkost, ferner eine gewisse Bequemlichkeit die Fettsucht bei diesen Berufsarten hervorbringt. Auch die Berliner Droschkenkutscher (jetzt sind sie im Aussterben) neigten zur Fettsucht. Es liegt das natürlich auch hier wieder in der Lebensführung (wenig Bewegung) und wahrscheinlich in seinem starken Alkoholkonsum.

Wenn wir nun Erkrankungen bestimmter Organe zur Fettsucht, speziell ätiologisch, in Beziehung bringen, so können wir zunächst den **Hypo-** oder **Dysgenitalismus** anschuldigen, der bei jugendlichen Individuen im zweiten Lebensdezennium den sog. Eunuchen- oder Eunuchoidentypus hervorbringt. Wir werden auf die klinische Beschreibung dieser Fälle noch des näheren einzugehen haben, betonen aber hier schon, daß sowohl bei Männern als auch bei Frauen die **Kastration** als ein speziell ätiologischer Faktor für die Fettsucht betrachtet werden muß. Ebenfalls führt auch das **Klimakterium** eine Neigung zur Fettsucht herbei, indessen nicht bei allen Frauen. Gewöhnlich findet man das Entstehen der Fettsucht gerade bei denjenigen Frauen, bei denen das Klimakterium außerordentlich früh aufzutreten pflegt, etwa gegen Ende der Dreißiger- oder Anfang der Vierzigerjahre. Die Hauptzeit, in der überhaupt bei der Frau die Fettsucht auftritt, ist das dritte, vierte und fünfte Dezennium (*E. Kisch*[40]).

Die **Fettsucht der Kinder,** so etwa um das zehnte Jahr herum zum Ausdruck kommend, konnten wir in unseren Beobachtungen häufig auf Anomalien der **Hypophyse** zurückführen, wenigstens ließen sich im Röntgenbild meist Veränderungen des Türkensattels (Verbreiterung und Vertiefung) mit Zusammensintern der Siebbeinzellen nachweisen, was zum mindesten die Wahrscheinlichkeit von pathologisch anatomischen Veränderungen der Hypophyse

nahelegt. Im übrigen betonen wir, daß Erkrankungen der Hypophyse (Tuberkulose, Adenombildung), die das klinische Krankheitsbild der Akromegalie erzeugen, durchaus nicht etwa gleichzeitig die Fettsucht hervorbringen, obwohl wir Fälle von Akromegalie beobachtet haben, die teilweise hyperthyreoide, zum Teil hypothyreoide Züge aufwiesen.

Was die **Schilddrüse** anbelangt, so war bereits auf die *v. Noorden*sche Beobachtung hingewiesen worden, daß relativ häufig bei semitischen Frauen eine Kombination der Fettsucht mit einem leichten Grade des Myxödems vorhanden ist, was uns ein gewisses Recht geben dürfte, und dafür spricht der klinische Erfolg der Schilddrüsentherapie gerade in solchen Fällen, von einer thyreogenen Form der Fettsucht zu sprechen. Indessen sind in reinen Formen von Myxödemen so wenig die klinischen Zeichen der Fettsucht vorhanden, daß man nicht etwa das Myxödem mit der Fettsucht in eine Parallele stellen kann. Wir möchten hier noch betonen, daß wir in einer größeren Reihe von Beobachtungen Fettsucht beobachtet haben, bei der die Haut weniger eine myxödematöse als sklerodermatische Beschaffenheit angenommen hat, und daß in solchen Fällen eine Entfettung allein durch Schilddrüse nicht zu erzielen war, sondern nur durch eine Kombination von Schilddrüse, Pituitrin, d. h. einem Hypophysenpräparat, und bei Frauen dem Oophorin, einem Organpräparat der Eierstöcke. Wahrscheinlich war hier, wie wir uns vorstellen, eine Herabsetzung der Funktion sämtlicher Drüsen mit innerer Sekretion vorhanden. *Lorand*[41] und *v. Noorden* sind geneigt, die (endogene) Fettsucht in allererster Linie als eine thyreogene aufzufassen; indessen fehlen zu dieser Annahme, wenigstens im allgemeinen, die klinischen Beweise, so daß man diese Annahme zunächst noch als Hypothese hinstellen muß, die allerdings außerordentlich viel Verlockendes an sich hat.

Was das **Pankreas** anbelangt, so gehen nachweisliche Erkrankungen des Pankreas, u. zw. solche, die deutliche Resorptionsstörungen von seiten des Darmes aufweisen, eigentlich nicht mit Fettsucht einher, bzw. führen nicht zu Fettsucht, im Gegenteil pflegt sich der Beginn der Pankreaserkrankung oft durch erhebliche Abmagerung zu dokumentieren. Diejenigen Fälle von Fettsucht, die gewöhnlich gegen das Ende des fünften Dezenniums oder auch schon früher mit Glykosurie einhergehen, auf das Pankreas zu beziehen, halten wir zumindest für gewagt. Wir werden im übrigen noch weiter unten diese Frage zu berühren haben, wenn wir die Beziehungen zwischen Fettsucht und Diabetes besprechen.

Die Beziehungen der **Nebenniere** zur Fettsucht lassen sich heute klinisch in keiner Weise fassen. Fälle von schweren Degenerationszuständen der Nebennieren, bei denen es zu dem Krankheitsbild der *Addison*schen Krankheit kommt, pflegen wegen der gewöhnlich dabei auftretenden Inappetenz zur Abmagerung zu führen, und umgekehrt konnten wir bei denjenigen Fällen, wo vermutungsweise eine Hyperfunktion der Nebenniere anzunehmen war, nie eine Neigung zu Adipositas erkennen. (Solche Fälle von Hyperfunktion der Nebenniere, die am häufigsten bei Frauen gefunden werden, dokumentieren

sich klinisch zunächst durch den sog. Hirsutismus. Das ist eine enorme Behaarung der Brust etc., wie sie eigentlich nur dem männlichen Geschlecht zukommt).

Von sonstigen Organerkrankungen können wir nichts speziell Ätiologisches für die Fettsucht aussagen. Die Krankheiten mancher innerer Organe an sich, wie Herz- und Nierenerkrankungen, auf die wir eingehen werden, sind gewissermaßen nur die Basis, auf der die Fettsucht infolge einer der Krankheit angepaßten Lebensweise entsteht. Manche Herzkranke, die vom Arzte Schonung in bezug auf körperliche Bewegung auferlegt erhalten haben, erwerben aus diesem Grunde bei einer zu reichlichen Überkost, die meist dem Wunsche guter, kräftiger Ernährung entspricht, einen (gewöhnlich leichteren) Grad von Fettsucht, der aber gerade im Hinblick auf die Herzerkrankung inopportun erscheint. *v. Noorden* hat daher auch, wie wir schon auf S. 301 erwähnt haben, von einer relativen Fettsucht in jenen Fällen gesprochen, wo bei Herzkrankheiten ein Fettreichtum vorhanden ist, der wenigstens bei herzgesunden Menschen noch nicht als pathologisch bezeichnet werden kann.

Relativ häufig beobachteten wir das Auftreten von Fettsucht im Anschluß an Nierenentzündungen. Die Ursache lag meist in einer oft jahrelang durchgeführten Liegekur einerseits und einer allzu weitgehenden Ernährung mit Milch anderseits. Genau so begegnet man, wenn auch seltener, Fällen von Tuberkulose, wo trotz einer durchaus nicht abgeheilten Lungentuberkulose ein Fettreichtum vorhanden war, daß man den Kranken als fettsüchtig bezeichnen mußte. Auffällig ist auch der Fettreichtum, den manche Kranke mit primärer und sekundärer **Anämie** aufweisen. Allerdings wird, wie bei den Nierenkrankheiten, der Fettreichtum dieser Leute gewöhnlich durch die Ansammlung reichlicher Flüssigkeitsmengen im Unterhautzellgewebe falsch beurteilt. Das trifft ganz besonders auch auf die vorgeschrittenen Fälle der perniziösen Anämie zu. Man wird natürlich die bei chronischen Krankheiten durch eine unzweckmäßige Ernährungsweise auftretende Fettsucht, die man auch als symptomatische Fettsucht bezeichnen kann, klinisch ganz anders zu bewerten haben, als die Fälle von Fettsucht sonst gesunder Individuen.

Schließlich müssen wir noch die Beziehungen der Fettsucht zu den Stoffwechselkrankheiten **Diabetes** und **Gicht** besprechen. *Eppstein*[42] hat diese drei Krankheiten als celluläre vererbbare Stoffwechselkrankheiten bezeichnet. In der Tat beobachtet man ja hereditär oft das Alternieren von diesen drei Krankheiten in einer Familie (s. die oben angegebene Statistik *Bouchards*); das will indessen nichts für ihre Verwandtschaft bei der Häufigkeit dieser Krankheit überhaupt sagen, und weil zumindest die Gicht und die Fettsucht vom Standpunkt der Ernährung oft eine Wurzel des Übels gemeinsam haben, nämlich die Surmenage; anderseits aber scheint doch die Beziehung der Fettsucht zum Diabetes von einer gewissen Bedeutung, insofern das Auftreten einer Glykosurie leichten Grades gegen Ende des fünften Dezenniums bei Fettsüchtigen durchaus nichts Seltenes ist.

Wir haben unter 60 Fällen von ausgeprägter Fettsucht in einem Alter von über 50 Jahren das Auftreten von Glykosurie in 8 Fällen beobachten können. Den Ausgang dieser Glykosurie in schweren Diabetes haben wir nicht beobachtet. Diese Neigung zur Glykosurie, die bei den Fettsüchtigen gewöhnlich zuerst zu beobachten war in Perioden reichlicher Überernährung (nach Diners etc., vor allem auch nach dem Trinken alkoholischer Getränke), konnte gewöhnlich leicht durch diätetische Maßnahmen beherrscht werden. In den von uns untersuchten Fällen zeigte sich übrigens auch keine allzu große Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Diese Fälle indessen mit dem Pankreas oder mit anderen Drüsen innerer Sekretion in Zusammenhang zu bringen, dazu fehlt uns die Veranlassung oder wenigstens ein strikter Hinweis, wenngleich wir nach den Auseinandersetzungen, die wir auf S. 326 gemacht haben, an diese Möglichkeit wohl denken.

Bei der Beziehung der Fettsucht und des Diabetes müssen wir auch betonen, daß es Fälle von Diabetes gibt (Beginn 20.—40. Lebensjahr), bei denen eine gewisse Adipositas, d. h. ein geringer Grad von Fettsucht, vorhanden ist (Überschreiten des Normalgewichtes um 10—20%), ohne daß wir uns aber berechtigt halten, diese leichte Adipositas in irgend eine Beziehung zum Diabetes zu bringen. Gewöhnlich fällt es auch auf die Dauer dem Patienten schwer, sich so einzustellen, daß er seinen Fettansatz in unveränderter Weise beibehält.

Für die Beziehungen der Gicht und der Fettsucht haben wir keine anderen Vermittlungspunkte, als eine Surmenage, die dem Körper auf der einen Seite eine calorienreiche Nahrung anbietet, auf der anderen Seite eine nucleinreiche Nahrung (Fleisch), die sowohl die Fettsucht als auch die Gicht hervorzubringen in der Lage ist.

Allgemeines klinisches Bild der Fettsucht.

Die Einteilung *Immermanns*[43] der Fettsüchtigen in plethorische und anämische können wir für die Klinik beibehalten. Beide Typen differieren nach *Immermann* hauptsächlich hinsichtlich des Haut- und Schleimhautkolorits, weichen aber auch sonst noch in vielfachen Beziehungen voneinander ab. In den reinen Fällen von plethorischer Fettsucht findet man nach *Immermann* neben der vorhandenen Adiposität die Lippenschleimhaut von kräftigem Rot, den Arterienpuls voll und gespannt, das Venensystem reichlich gefüllt, den Herzstoß hebend und bei Erwachsenen häufig nach unten und außen verlagert. Die Fälle anämischer Korpulenz zeigen neben der starken Entwicklung des Körperfettes eine entschieden bleiche Hautfarbe, Lippen und Schleimhäute sind wenig injiziert, die Arterienpulse sind klein und weich, eine Herzhypertrophie ist gewöhnlich nicht zu finden. Diese beiden Typen unterscheiden sich nun wesentlich vor allen Dingen durch die Entwicklung der Körpermuskulatur. Den plethorischen Typus trifft man häufiger bei Männern mit vornehmlich kräftigen Konstitutionen, den anämischen hauptsächlich bei weib-

lichen Individuen, bei schlaffen Naturen an. Der erstere Typ ist bei *Immermann* hauptsächlich hervorgehoben durch Überernährung und reichlichen Alkoholgenuß, der zweite Typ durch mangelnde körperliche Bewegung oder aber nach Überstehen von schweren anämisierenden Krankheitsprozessen sich entwickelnd.

Die plethorische Korpulenz entwickelt sich als einfacher Mästungszustand vorzüglich bei kräftigen Kindern, wenn sie eine allzu konzentrierte und reichliche Nahrung erhalten, die anämische dagegen bei hereditärer Schlaffheit der Konstitution. Diese Einteilung von *Immermann* können wir anerkennen und auch die sog. hybride Form, bei der die Flüssigkeitsmenge in den Geweben eine reichliche, die Hämoglobinmenge des Blutes indessen eine relativ geringe ist, müssen wir hier bei einem Teil von Fällen aufrecht erhalten, wie wir sie namentlich bei der endogenen Fettsucht auf Grundlage bestimmter Drüsenanomalien (Schilddrüse, Ovarien etc.) begegnen.

Diese Typen unterscheiden sich nun im allgemeinen klinisch dadurch, daß sich die plethorischen Fettsüchtigen im allgemeinen nicht krank fühlen. Sie zeigen bei ihrem kräftigen Muskelapparat eine große Lebenslust, sind zu körperlicher Leistung befähigt, zeichnen sich durch Appetit aus, fühlen sich gesund, während die Anämischen bei ihrer Muskelschlaffheit träge und unlustig sind, oft Störungen der Darmverdauung aufweisen, an Schwächezuständen aller Art (namentlich bei Frauen!) leiden, kurzum, selbst meist das Gefühl haben, als ob sie sich nicht zu den Gesunden zählen dürften. Der Typ der letzteren zeigt meist die unangenehmen Folgezustände der Fettsucht, die in einer ambundanten Schweißsekretion der Haut, in einer übermäßigen Produktion des Hauttalges liegen. Körperliche Arbeit führt leicht zu Herzklopfen, steigert die Schweißsekretion, führt zur Beschleunigung des Pulses, Atemnot und damit zu unangenehmen Sensationen, die sich bis zu Schwindel-, Ohnmachtsgefühl und absoluter körperlicher Insuffizienz steigern können. Ja selbst jede noch so geringe körperliche Arbeitsleistung, Gehen auf ebener Erde, Treppensteigen, Bergsteigen, wenn auch langsam ausgeführt, steigert die Atemnot oft bis zu solchen Graden, daß die Patienten sehr bald wegen ihrer Kurzluftigkeit und der subjektiven Herzbeschwerden stehen bleiben müssen.

Im einzelnen findet man die F e t t a b l a g e r u n g bei allen Formen der Fettsucht namentlich an den Wangen, die Lidspalten sind durch das starke Hervortreten der unteren fettreichen Augenlider verkleinert, reichliche Anhäufung des submentalen Fettgewebes führt zu dem sog. Doppelkinn, das ist ein breiter, reichlich mit Fett ausgestopfter Hautwulst, der sich vor das eigentliche, fettärmere Kinn vorlegt. Nase, Stirn, Kopf, Ohren, überall wo sich strafferes Gewebe befindet, bleiben gewöhnlich frei von stärkerer Fettanhäufung. Besonders pflegt sich das Fett am Halse und am Nacken abzulagern. Der Hals wird umfangreicher, zu einem Fettkragen, der Rumpf und Kopf gewissermaßen ineinander übergehen läßt; mit anderen Worten, er verschwindet. Auch der Nacken pflegt ein reichliches Fettpolster zu beherbergen, besonders bei älteren

Frauen sich oft zu einem Fettbuckel entwickelnd. Auf dem Thorax findet sich ein reichlicher Fettmantel ganz besonders stark im retromammären Gewebe. So kommt es auch bei Frauen zu einer außerordentlich starken Zunahme der Brüste. Die Intercostalräume, seitlich wie vorn an der Brust, und die Dornfortsätze am Rücken verschwinden zwischen den Rückenfettwülsten ebenfalls. Am Bauche pflegt sich gewöhnlich seitlich und vorn das Fett am stärksten anzuhäufen. Das größte Fettpolster nimmt dabei der Bauch auf, der sich zu dem typischen Schmerbauch entwickeln kann. Der Nabel wird ringsum vom Fettpolster umschlossen, er erscheint tief eingezogen. Auch die Genitalien pflegen infolge Fettreichtums der Nachbarschaft gewissermaßen dem Aspekt entzogen zu werden, da sich in ihren Geweben ein größeres Fettpolster nicht ablagert. Die Inguinalgegend beiderseits wandelt sich in eine Furche um, gebildet aus der Haut des Bauches und des Oberschenkels. Auch die Grenzfurche zwischen Oberschenkel und Gesäß wird stärker ausgeprägt, aber von dem darüberhängenden Gesäß gewöhnlich verdeckt. Besonders reichlich ist das Fettpolster an den Glutäen. Den größten Umfang weisen die Hinterbacken auf. Sie erscheinen überhängend, wenn auch noch von prallelastischer Konsistenz. Ebenfalls können die Extremitäten an den Schultern, den Innenflächen der Oberarme, den Handrücken, den inneren Oberschenkelflächen, Wadengegend und Fußrücken starke Fettmassen beherbergen, die sich gegenüber den fettärmeren Partien gewöhnlich durch Grübchen, bzw. rinnenförmige Einziehung und Furchen abheben. Striae (ähnlich den Striae gravidarum) in Form bunter Striche an den Innenseiten der Oberschenkel, die später zu weißen Narben durch Reißen des elastischen Bindegewebes mit konsekutiver Bindegewebsentwicklung ausheilen, sind etwas Gewöhnliches.

Durch die Neigung zur Schweißbildung, an der Kinder wie erwachsene Fettsüchtige leiden, kommt es in der Tiefe der Hautfalten zu einer Zersetzung des Schweißes, dadurch zur Maceration der Haut und so zu einer Bildung von Ekzemen, die man als Intertrigo, im Volksmunde Wolf genannt, bezeichnet. Besondere Lieblingsstellen sind die Haut unter den Brüsten, zwischen den Nates, in der Gegend des Nabels und in den Schenkelbeugen. Dieser Intertrigo, der mit Brennen und Jucken einhergeht, stellt eine außerordentlich lästige Erscheinung für die Fettsüchtigen dar.

Untersucht man die inneren Organe der Fettsüchtigen, so erscheint am Circulationsapparat bei dem anämischen Typ der Puls bei zarter Arterie klein, wenig gespannt, oft ist er auch in der Ruhe schon frequent; bei dem plethorischen Typ pflegt er allerdings von normaler Stärke oder gespannt zu sein, das Herz kann durch Hochstand des Zwerchfells linkerseits auffällig quer gelagert sein. Die Respiration pflegt oft schon in der Ruhe beschleunigt zu sein, der Leib ist nicht nur durch den äußeren Fettreichtum ausgezeichnet, sondern es besteht mit Hochstand des Zwerchfells oft eine Tympanie der Därme infolge stärkerer Gasbildung, die allerdings nicht zu dem regelmäßigen Bilde der Fettsucht gehört, aber sich häufig genug einstellt. Die Leber ist, wenn sie

nicht durch Steigerung des intraabdominellen Drucks in das Zwerchfell hereingedrängt ist, um ein bis zwei Querfinger gewöhnlich vergrößert. Die Milz erscheint perkutorisch gewöhnlich klein, eine Ausnahme macht die Milz bei Alkoholkonsumenten. Hier dürfte die Vergrößerung der Leber wie Milz auf eine beginnende Lebercirrhose zurückzuführen sein. Von seiten des Harns ist oft genug eine leichte Cylindrurie oder Albuminurie zu beobachten, eventuell auch Glykosurie. Der Harn pflegt oft sehr hochgestellt zu sein, Neigung zum Sedimentieren aufzuweisen, unter Bildung von harnsauren oder oxalsauren Salzen. Wenn auch die Körpertemperatur normal ist, so pflegt mitunter nach Aufnahme eiweißreicher Diät, ferner bei körperlicher Leistung und warmem feuchtem Wetter ein Anstieg der Körpertemperatur zur Beobachtung zu kommen.

Besteht die Fettsucht lange Jahre, ist eine gewisse Insuffizienz des Kreislaufes schon vorhanden, so pflegt die Respirationsbeschleunigung, die Pulsbeschleunigung noch stärker in der Ruhe hervorzutreten, die Lippen und die Extremitäten zeigen bereits eine gewisse Cyanose, und die relative Insuffizienz des einen oder anderen Ventrikels des Herzens, bzw. die Schwäche beider Herzventrikel zu gleicher Zeit tritt so in den Vordergrund klinischer Erscheinung, daß die Kranken nunmehr den Eindruck von Herzkranken machen. Es rückt dann die Fettsucht gewissermaßen aus dem Stadium der reinen Fettsucht in das Stadium der Herzkrankheit, kompliziert mit Fettsucht.

Worin liegt die Gefahr der Fettsucht?

Diese Frage ist wichtig vom ärztlichen Standpunkte aus, weil sie uns nicht nur die Indikation zum Eingreifen, die Richtschnur ferner über die Art und Weise der Entfettung und die Grenzen der Entfettungsmöglichkeiten angibt, sondern weil vom pathogenetischen Standpunkt aus in den indirekten Gefahren das eigentliche Leiden liegt. Es ist also die Fettsucht in den wenigsten Fällen eine wirkliche Krankheit an sich, sie stellt nur wegen der Belastung und Gefährdung gewisser Organe des Körpers das Krankmachende, bzw. Krankhafte dar. Von diesem Gesichtspunkte aus können wir die spezielle Symptomatologie der Fettsucht so abhandeln, daß wir Beziehungen der Fettsucht zu dem Circulationsapparat, zu dem Respirationsapparat, zu dem Verdauungsapparat und schließlich zu dem Urogenitalapparat besprechen.

Die Belastung des Kreislaufes bei der Fettsucht.

Es lassen sich die Belastungen des Kreislaufs bei fettsüchtigen Individuen kennzeichnen erstens darin, daß der Fettsüchtige dauernd eine tote Last (Fettgewebe) mit sich herumschleppt, das 50 *kg*, ja oft noch mehr betragen kann. Und diese Last muß bei jeder körperlichen Leistung, Bewegung in der Ebene, Treppensteigen, Bergsteigen etc., also, wenn der Körper vorwärts oder in die Höhe bewegt wird, mitbewegt werden. Eine einfache Berechnung besagt uns, wie groß die körperliche Anstrengung dabei ist.

Zuntz und *Schumburg*[44] fanden, daß ein Soldat von 74·45 *kg* Körpergewicht, der pro Minute 74·4 *m* zurücklegt, um 1 *kg* seines Körpergewichtes 1000 *m* weit zu tragen, 5418 Calorien* braucht. Allerdings braucht der Soldat für die gleiche Leistung, wenn er einen 19 *kg* schweren Rucksack trägt, pro 1 *kg* Mehrbelastung nur 5023 Calorien. Anders beim Fettsüchtigen. Der Fettsüchtige schleppt nicht einen Rucksack, sondern er schleppt sein eigenes Körpergewicht. Die Mehrbelastung von 50 *kg* Fett würde also in einem solchen Falle zu einer erheblichen Umsatzsteigerung führen. Diese Umsatzsteigerung ergibt sich in erster Linie durch die Beanspruchung der Muskulatur und dementsprechend auch durch Beanspruchung des Circulationsapparates, so daß man sagen kann, das Herz muß bei jeder noch so einfachen Muskelarbeit, die in Fortbewegung des Organismus besteht, um so größere Arbeit leisten, je stärker das Fettpolster ist. Die Herzmuskulatur, die die Arbeit leisten muß, ist aber zur Körpermasse, die aus Fett besteht, schlecht proportioniert. Aus den Untersuchungen von *Bollinger, Hirsch, Grober* u. a. wissen wir, daß die quergestreifte Muskulatur in einem bestimmten Verhältnis zur Herzmuskulatur steht (nicht aber zum Gesamtgewicht des Körpers). Beim Fettsüchtigen aber ist durch die große Belastung der Muskulatur einerseits und der proportional nicht entsprechenden Zunahme der Herzmuskulatur anderseits ein Mißverhältnis zu ungunsten des Herzens vorhanden, durch das bei Marsch- und Steigleistungen des Individuums zu große Ansprüche relativ an das Herz gestellt werden. Weiter wird das Herz bei den Fettsüchtigen durch eine schlechte Wärmeabgabe von seiten der Haut zu stark belastet, die allerdings durch reichlichere Durchblutung des Hautgewebes auszugleichen bestrebt wird. Die stärkere Zunahme der Strombahn an der Peripherie des Körpers reicht aber nicht aus, um gewissermaßen die Wärme durch Oberflächenausstrahlung abzugeben, wie es ein normal genährtes Individuum tut. Die Vermehrung der Gefäße an der Oberfläche der Haut, bzw. im Fettgewebe der Haut, vergrößert somit nur die Strombahn des Kreislaufs ohne vollen Effekt und belastet damit wiederum das Herz mit Arbeit, wozu als ein weiteres hinzukommt, daß von der Oberfläche der Haut bei der physikalischen Regulation die Wärme im wesentlichen durch Wasserabgabe in Form von Schweiß zu stande gebracht werden muß. Jede Schweißabgabe stellt aber für den Kreislauf eine starke Beanspruchung dar.

Es würde ein Fettsüchtiger den Ansprüchen, die durch den Fettreichtum gestellt werden, natürlich in viel besserer Weise genügen, wenn er seine Muskeln trainieren könnte, denn dann könnte man erwarten, daß auch dementsprechend die Muskulatur des Herzens zunimmt. Das tut er indessen nicht. Im Gegenteil, das Einwachsen des Fettes in die Muskelinterstitien führt dazu, daß die Muskulatur selbst ungelenk und ungeschickt, die einzelnen Bewegungen mühevoll werden, und da, wie wir aus Respirationsversuchen wissen, untrainierte Muskeln einen größeren Energieaufwand benötigen als trainierte

---

* 1000 kleine Calorien = 1 große Calorie (Cal.).

Muskeln, so ist leicht verständlich, daß der Fettsüchtige mit seinen körperlichen Bewegungen, die eine verhältnismäßig große Energie erfordern, sparsam ist. So wird ein Circulus geschaffen, durch den die Muskeln minderwertig werden und durch den entsprechend auch die Herzmuskulatur minderwertig wird, trotz der Zunahme der Belastung des Herzens, und somit ist es verständlich, daß in der ganzen Pathologie der Fettsucht gewissermaßen im Mittelpunkt aller bedrohlichen Erscheinungen das Herz als ein belastetes und gefährdetes Organ steht.

Herz- und Gefäßsystem bei den Fettsüchtigen.

Man hat früher von einem **Fettherzen** gesprochen. Darunter kann aber im speziellen nur ein Herz verstanden sein, bei dem das epikardiale Fettgewebe stark gewuchert ist. In der Tat ist bei den Fettsüchtigen die Ablagerung von Fett unter dem Epikard eine oft nicht geringe. Ja, dieses Fettgewebe vermag auch zwischen die Muskelfasern im Herzen einzuwachsen, wodurch besonders am Konusteil des rechten Ventrikels nach *Aschoff*[45] eine förmliche Aussplitterung der Muskelfasern zu stande kommen kann. Dabei treten auch subendokardial gelegene Fettgewebsträubchen in solchen Fällen als gelbe, längsgerichtete Flecke deutlich hervor. Diese Belagerung des Herzens durch Fettmassen spielt insofern sicherlich eine Rolle, als bei jeder Systole das Herz die Fettgewebsmassen mitbewegen muß, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß gerade der rechte Ventrikel, der an sich muskelschwächer ist als der linke Ventrikel, in seiner Arbeit infolge der hineingewachsenen Fettmassen etwas behindert ist. *Aschoff* ist daher auch geneigt, das leichte Versagen des Herzens bei der Fettsucht, z. B. bei der Chloroformnarkose, auf jene Fetteinlagerung zu beziehen. Betont sei hier übrigens, daß das, was man Verfettung des Herzmuskels nennt (und was fälschlicherweise auch als Fettherz bezeichnet worden ist), diese Verfettung des Herzens, die sich entweder mehr diffus als Trübung der ganzen Herzmuskulatur zeigt oder in einer oft zierlichen gelben Tigerung der Papillarmuskeln und der Trabekel besteht, im eigentlichen Sinne nichts mit der Adipositas cordis zu tun hat. Man trifft sie bei der Anaemia perniciosa, bei Herzklappenfehlern etc. infolge der venösen Stauung an und muß sie lediglich als ein Symptom gestörter Lebenstätigkeit des Herzmuskels ansehen, wahrscheinlich bedingt in erster Linie durch Ernährungsstörung des Herzmuskels, bzw. durch eine Störung der Oxydation (Sauerstoffmangel). Derartige Verfettungszustände des Herzmuskels finden sich gewöhnlich nicht bei der Fettsucht, wenngleich sie natürlich auch bei Fettsüchtigen beobachtet werden können, sofern das in Dekompensation geratene Herz regressiven Ernährungsstörungen anheimfällt. Das **klinische Fettherz** kann nur das oben beschriebene Herz mit Adipositas sein. Die Diagnose eines solchen Herzens ist klinisch irrelevant, da die Belastung des Herzens durch das Fett an sich wohl den geringsten Anteil an dem Belastungszuwachs überhaupt hat, den das Herz bei der Fettsucht durch die S. 336 angeführten Momente aufweist, und man anderseits von vornherein vermuten muß, daß

das Herz bei allgemeiner Fettsucht auch reichlich epikardiales Fett aufweist. Man kann höchstens die Frage ventilieren, ob eventuell eine Vergrößerung des Herzens, besonders nach rechts, klinisch auf derartige Fettablagerung zurückzuführen ist, was uns aber unwahrscheinlich ist.

Die **klinischen Herzbefunde** bei Fettsüchtigen lassen sich gewöhnlich in zwei Gruppen teilen. Die Herzen bei Blutdruckerhöhung und die Herzen bei normalen Blutdruckverhältnissen. Bezüglich der Blutdruckmessung sei zunächst betont, daß es durch den Fettreichtum der Arme leicht zu etwas gesteigerten Blutdruckwerten kommen kann, die lediglich der Technik der unblutigen Blutdruckmessung zur Last zu legen sind. Wenn man also nach *Riva-Rocci* als maximalen Blutdruck beim normalen Menschen Werte zwischen 110—125 *mm* annehmen kann, so darf dieser Wert bei Fettsüchtigen ohneweiters um 10—20 *mm* Hg höher sein, ohne daß die Werte als pathologisch anzusehen sind. Man findet nun bei einem Teile der Fettsüchtigen Blutdruckwerte von 150 *mm* bis zu 250 *mm* Hg mit mehr minder exquisiter Hypertrophie des linken Ventrikels und meist auch einer Erweiterung des Herzens nach rechts (Röntgenbild). Auscultatorisch hört man in diesen Fällen einen dumpfen ersten Ton an der Spitze, einen lauten zweiten an der Spitze und laute zweite Töne an der Basis des Herzens. Oft klingt auch der zweite Aortenton. Die Blutdruckerhöhung braucht nicht das Zeichen einer Schrumpfniere zu sein im eigentlichen Sinne einer chronisch-interstitiellen Nephritis, sondern ist nur das Zeichen für das Bestehen einer Sklerose der Arterien, in erster Linie einer Splanchnicus-Arteriosklerose, allerdings gewöhnlich mit Beteiligung der Nieren. In Fällen eines sehr hohen Blutdruckes (über 180 *mm* Hg) ist die Niere arteriosklerotisch geschrumpft (rote Granularatrophie der Nieren), ohne daß im Harn die geringsten Spuren von Eiweiß oder ein charakteristisches Sediment auffindbar sind. Diese Herzen mit erhöhtem Blutdruck bei Fettsüchtigen finden wir gewöhnlich bei derjenigen Form, die von *Immermann* als plethorische Form der Fettsucht bezeichnet wird. Der Puls ist hier voll und hart, die Pulsfrequenz braucht nicht erhöht zu sein, oft kann sogar die Pulsfrequenz auffällig langsam sein, ja, es kann sogar durch intrakardiale Störungen des Reizleitungssystems zum *Adam-Stokes*schen Symptomenkomplex kommen.

Die pathologischen Erscheinungen von seiten des Circulationsapparates beginnen sich meist zu dokumentieren in der Form der relativen Insuffizienz des linken Ventrikels als anfallsweise auftretende Dyspnöe, leichte Stenokardie und, falls gleichzeitig auch eine Sklerose der Aorta und der Coronararterien vorhanden ist (was relativ häufig ist), unter dem Symptomenbild der Angina pectoris. Auch die chronische Bronchitis pflegt dann gewöhnlich der Ausdruck der Insuffizienz des linken Ventrikels zu sein. Derartige Erscheinungen in leichter Form können jahrelang bestehen und wieder verschwinden, bis schließlich eines Tages die Insuffizienz des linken Ventrikels derart manifest wird, daß nach schweren, sich wiederholenden Anfällen von Asthma cardiale binnen kurzem das Bild einer absoluten Herzinsuffizienz resultiert und aus dem Fett-

süchtigen ein dekompensierter Herzkranker geworden ist. Geht man der Ursache dieser Blutdrucksteigerung, aus der die Hypertrophie des linken Ventrikels, bzw. des rechten Ventrikels resultiert, nach, so ist in erster Linie die Arteriosklerose des Splanchnicusgebietes dafür verantwortlich zu machen, nicht etwa die Belastung des Herzens durch die Fettmassen des Körpers an sich.

Wir müssen betonen, daß die Insuffizienzerscheinungen am Herzen bei der Kategorie der plethorischen Fettsüchtigen nicht bloß den linken Ventrikel betrifft, sondern daß auch der rechte Ventrikel relativ häufig die Zeichen der Insuffizienz aufweisen kann. Die ersten Zeichen der relativen Insuffizienz des rechten Ventrikels zeigen sich dann im Anschwellen der Beine am Tage, bzw. des Abends, ein Symptom, das oft zunächst jahrelang für sich bestehen kann, indem die Schwellungen über Nacht noch zurückgehen, um später aber dauernd bestehen zu bleiben; diese andauernden Schwellungen der unteren Extremitäten können bei solchen Fettsüchtigen die Beine elephantiatisch erscheinen lassen. Gleichzeitig pflegen sich auch in diesen Zeiten Krampfaderbildungen einzustellen, die gewöhnlich dann gefährlich sind, wenn solche Leute durch interkurrente Krankheiten zur Bettruhe gezwungen sind. Gewöhnlich stellen sich dann nämlich leicht langwierige Thrombophlebitiden ein. Auch die Leber, bzw. der Magendarmtractus pflegt Störungen aufzuweisen, die in abnormer Gasbildung des Leibes, in Gefühl der schlechten Verdauung, in Gefühl der Völle des Magens, der Völle des Leibes, in Druck in der Lebergegend bestehen, und das sind alles Erscheinungen, die auf eine gewisse Stase des Blutes im Gebiete der Pfortader zurückzuführen sind. Charakteristisch ist auch das reichliche Aufstoßen nach dem Essen, vor allem auch das Engigkeitsgefühl in der Brust nach reichlicher Mahlzeit, letzteres bedingt hauptsächlich durch den abnormen Hochstand des Zwerchfelles. In dieser Zeit pflegen die vorher auch schon zutage getretenen Hämorrhoiden zuzunehmen, die Hämorrhoidalblutungen reichlicher zu werden, wobei sie im ganzen sogar eine gewisse Erleichterung verschaffen. Nimmt schließlich die relative Insuffizienz des rechten Ventrikels zu, so hat man das Bild eines völlig herzdekompensierten Individuums mit starken Ödemen, starker Leberschwellung (Stauungsleber) vor sich. Am Herzen findet man ein stark nach rechts (und links) dilatiertes Herz und sehr oft eine Arhythmie des Herzens vom Charakter des Pulsus irregularis perpetuus. Es sind das allerdings meist Fälle, die eine exquisit alkoholische Anamnese aufzuweisen haben. Nach unseren Erfahrungen ist aber gerade die relative Insuffizienz des rechten Ventrikels bei Fettsüchtigen mit dem Pulsus irregularis perpetuus verknüpft, während die Insuffizienz des linken Ventrikels im Stadium der Dekompensation niemals das Bild des reinen Pulsus irregularis perpetuus darbietet.

Die **Arteriosklerose** ist eine häufige Komplikation des Fettsüchtigen, und unter den einzelnen regionären Formen der Arteriosklerose spielt die Splanchnicusarteriosklerose bei den Fettsüchtigen entschieden die Hauptrolle. Es liegt das wohl hauptsächlich an der starken Belastung, d. h. den Widerständen, denen der Kreislauf in dem Abdomen begegnet. Nicht allein die

extraabdominelle Fettbelastung, sondern auch die Belastung der Därme durch die Fettmassen, die Fettinfiltration der Leber etc. führen dazu, daß die Circulation in abdomine eine erschwerte ist. Gleichzeitig spielt natürlich auch die vermehrte Verdauungsarbeit durch die Surmenage eine Rolle. Mit der Splanchnicusarteriosklerose stellt sich gewöhnlich auch die centrale Arteriosklerose ein, aus der sich die Coronarsklerose ableitet. (Sie ist wohl abzuleiten durch den Aufbruch der Aorta infolge vermehrten intraaortischen Druckes.) Die periphere Arteriosklerose, d. h. die Arteriosklerose der Extremitätenarterien, die bei Fettsüchtigen symptomatisch weniger in den Vordergrund tritt, wenngleich sie in einzelnen Fällen zu beobachten ist, findet sich namentlich da, wo Gicht und Diabetes vorhanden sind. Diese Form pflegt dann oft von sehr unangenehmen Folgezuständen begleitet zu sein (Gangrän etc.). Die cerebrale Sklerose ist dagegen bei Fettsüchtigen verhältnismäßig selten. Unter den klinischen Krankengeschichten, über die wir verfügen, könnten wir nicht einen einzigen Fall von cerebraler Arteriosklerose herausfinden.

In den von *Immermann* als anämischen Typ bezeichneten Fällen von Fettsucht finden wir ein anderes Bild. Der Blutdruck ist nicht hoch, die Pulsfrequenz in der Ruhe oft schon 80 und mehr, die peripheren Arterien zartwandig, weich. Die Herzdämpfung ist perkutorisch gewöhnlich groß (nach links bis zur Mammillarlinie, nach rechts über den rechten Sternalrand herausreichend). Es ergibt sich allerdings oft im Röntgenbild keine wesentliche Vergrößerung des Herzens, wenigstens solange eine Dekompensation des Herzens noch nicht besteht. Die Fähigkeit zu körperlicher Leistung ist bei diesen anämischen Formen der Fettsucht in erster Linie des Herzens wegen herabgesetzt. Sobald der Fettsüchtige den Versuch irgendwelcher körperlichen Arbeit macht, steigt die Pulsfrequenz oft sogar exzessiv an. Aufstehen vom Stuhl, Herumgehen im Zimmer kann die Pulsfrequenz schon um 15 Schläge in die Höhe bringen, und eine irgendwie nennenswerte körperliche Anstrengung erzeugt hochgradige Dyspnöe, sichtbare Cyanose an den Schleimhäuten und das Bild körperlicher Insuffizienz mit Schweißausbruch. Das sind die Fälle, deren Schicksal oft ein sehr plötzliches ist, die in der Chloroformnarkose oder bei irgendeiner körperlichen Anstrengung oder einer psychischen Erregung plötzlich zum Exitus kommen (Fälle von reinem Herztod). Solange noch eine nennenswerte Herzschwäche nicht besteht, hört man am Herzen, an der Spitze nur einen dumpfen ersten Ton und einen leisen zweiten Ton; an der Basis des Herzens sind die Herztöne kaum hörbar. Im Stadium, wo die Beschleunigung der Pulsfrequenz bei jeder körperlichen Anstrengung besonders eminent ist, kann man objektiv (mit Röntgenstrahlen) eine deutliche Vergrößerung des ganzen Herzens wahrnehmen. Die Herzen sind dilatiert, ohne daß eine Hypertrophie der Muskelwandung vorangegangen war. Bei der Autopsie ergibt sich ein mit reichlichem epikardialem Fett versehenes Herz, die Muskulatur des Herzens erscheint schlaff, oft auch die ersten Zeichen der Verfettung darbietend. Arteriosklerotische Veränderungen an der Aorta, an den Arterien des Splanchnicusgebiets, an den peripheren Arterien sind nicht wahrnehmbar oder

nur geringfügig vorhanden. Bei dieser Form der Fettsucht ist gewöhnlich auch kein Stadium der Insuffizienz des Herzens mit Dekompensationserscheinungen wahrzunehmen, aus dem einfachen Grunde, weil es sich hier immer um eine gleichmäßige Schwäche beider Ventrikel handelt und klinisch der einzige Ausdruck dieser Ventrikelschwäche nur darin zu finden ist, daß das Herz bei körperlicher Anstrengung nicht mit vermehrtem Schlagvolumen arbeitet, sondern mit beschleunigter Pulsfrequenz, bei eventuell erniedrigtem Blutdrucke. Anders natürlich bei den Herzen, wo durch periphere Arteriosklerose, bzw. Splanchnicussklerose dem Herzen abnorme Widerstände geboten sind und es infolge dieser Widerstände vorwiegend zu einseitiger Hypertrophie am Herzen kommt. Hier durchläuft das hypertrophische Herz vor dem völligen Daniederliegen das Stadium einer Dekompensation, die sich, wie wir es schon oben angedeutet haben, oft durch Jahre hindurch langsam vorbereitet und schließlich das schwere Bild der absoluten Herzdekompensation darbietet.

Wenn wir die Fettsuchtsfälle einteilen in Fälle mit hohem Blutdruck (= plethorische Fettsucht), in Fälle mit normalem, bzw. subnormalem Blutdruck (= atonische Fettsucht), so finden wir unter unseren Beobachtungen nur 25% der Fälle der ersten Gruppe.

Verhalten der Atmungsorgane.

Eine der wesentlichsten Komplikationen der Fettsucht sind Störungen seitens der Lunge, bzw. der Bronchien. Der dauernde Hochstand des Zwerchfells, die Belastung des Thorax mit Fett, die Erfüllung des Mediastinums mit Fett führt zu einer Erschwerung der Atmung, aus der im allgemeinen bei der Fettleibigkeit eine Verminderung der vitalen Lungenkapazität und eine Verschiebung der respiratorischen Mittellage zu kleineren Werten resultiert. Die Erschwerung der Respiration ist gerade bei körperlichen Anstrengungen von großer Wichtigkeit. Es vermag der Fettleibige gewissermaßen schlecht die Atmungsfläche zu vergrößern, woraus indirekt für das Herz eine Belastung insofern erfolgt, als die Arterialisierung des Blutes eine ungenügende wird und das Herz die Minderleistung der Lunge durch Beschleunigung des Blutkreislaufes auszugleichen bestrebt sein muß. Im Gefolge der schlechten Lungenventilation entwickeln sich auch leicht chronische Bronchitiden durch Sekretstauungen, die besonders dann hartnäckig werden, wenn gleichzeitig schon eine gewisse Schwäche des linken Ventrikels vorhanden ist, wie wir auf S. 338 auseinandergesetzt haben, und die oft jahrelang ohne irgend andere Symptome bestehen kann. Bei der chronischen Bronchitis ist, abgesehen von der kardialen Stauungsgenese, die schlechte Expektorationsmöglichkeit klinisch das wichtigste. Die Fettsüchtigen versuchen zu husten und zu expektorieren, aber die Expektorationsbewegung, die einen großen Aufwand von Arbeit erfordert, führt nicht zu einem entsprechenden Resultat, umsomehr, da die chronischen Katarrhe der Fettsüchtigen gewöhnlich in einem Katarrh mit zähem, fest an der Schleimhaut der Bronchien anhaftenden Schleim bestehen, und bei mikroskopischer Untersuchung des Schleimes entdeckt man häufig genug, selbst

dann, wenn noch keine Insuffizienz des linken Ventrikels vermutet wird, Herzfehlerzellen. Chronische Bronchitiden (meist ausgehend von einer akuten Erkältungsbronchitis) finden sich bei Fettleibigen schon in jungen Jahren, und eine unangenehme Komplikation stellt schließlich der Elastizitätsverlust größerer Lungenabschnitte dar, wie er durch die vielfachen Expektorationsversuche im Laufe der Jahre resultiert. Das substantielle Emphysem, das in solchen Fällen entstanden ist, schafft dann dem Herzen wiederum vermehrte Arbeit durch Erhöhung der Kreislaufwiderstände in der arteriellen Strombahn der Lunge.

Bei daniederliegendem Herzen (relativer Insuffizienz des linken Ventrikels) bildet sich im Anschluß an eine chronische Bronchitis eine katarrhalische Pneumonie, deren Prognose hier relativ ernst ist. Sehr ernst zu nehmen sind auch die Lungenentzündungen der Fettsüchtigen, ebenso wie die lobulären Erkältungspneumonien der Fettleibigen, welch letztere oft genug bei Fällen mit geschwächtem Herzen bald den Exitus herbeiführen.

Die Störungen von seiten der Verdauungsorgane.

Der **Appetit** der Fettsüchtigen ist meist gut. Verminderungen des Appetits gehören bei der Fettsucht jedenfalls zu den Ausnahmen. Dagegen ist bei einer Anzahl von Fettsüchtigen eine Steigerung des Appetits zu beobachten, die *Umber*[46] veranlaßt hat, in solchen Fällen von einer Dysorexie zu sprechen, ausgehend von der Vorstellung, daß hier der Appetit (krankhaft) größer ist, als dem Gewebehunger entspricht. Der Appetit ist also zu einem falschen Indikator für den Gewebehunger geworden. Ob das indes das Primäre ist, sei dahingestellt. Jeder Mensch ist im stande, wenn er die feinen Regungen seines natürlichen Appetits übertönt, seinen Magen so zu trainieren, daß er für große Nahrungsmengen aufnahmefähig wird („Fressermagen“). Anders wäre die Durchführung einer Mastkur bei einem Menschen überhaupt nicht möglich. Gewohnheitsmäßig starkes Essen, d. h. Essen über den Sättigkeitsgrad hinaus bis zum Gefühl der Völle, führt, wie gesagt, zur falschen Einstellung des Appetits. Wir haben dann aber noch immer einen Regulator, d. i. der Bewegungsdrang, der dieses Plus von Nahrung zu verwerten sucht. Auch dieses Gefühl muß dann dem Fettsüchtigen verloren gegangen sein.

Sohlern[47] macht auch auf die Anlage zu einem übermäßigen Appetit aufmerksam, die er allerdings in einer großen Anlage des Bauches sieht; das erscheint ganz plausibel und wird auch anscheinend aus den Zahlen *Sohlerns* bewiesen (Messung von Brust-, Bauchumfang und Körperlänge und deren Verhältnis zueinander). *Sohlerns* Auffassung stimmt zu den Befunden *Neißer* und *Breunigs*[48], daß das Sättigungsgefühl vom intrastomachalen Druck abhängt. Ein kleiner Bauch muß daher eher ein Sättigungsgefühl hervorrufen.

Es gibt übrigens auch Fettsüchtige, das sind dann solche des konstitutionellen Typus, die (zeitweise wenigstens) über auffallend schlechten Appetit

klagen, bei denen ferner der eigentliche Appetit und auch das Hungergefühl fehlt, und die nur essen, weil ein Gefühl der Magenleere bei ihnen subjektiv mit starken Schwächegefühlen einhergeht. Das führt dazu, daß sich viele dieser Fettsüchtigen gewohnheitsgemäß alle paar Stunden Nahrung zuführen, wenn auch in kleinen Quantitäten, nur um dieses Gefühl subjektiver Schwäche los zu werden. Man trifft das besonders häufig bei dem anämischen Typ der Fettleibigen.

Was den **Magen** anbetrifft, so kann man Form- und Lageveränderungen des Magens bei Fettsüchtigen relativ selten beobachten. Unter den uns zur Verfügung stehenden Krankengeschichten und eigenen Beobachtungen konnten wir keinen einzigen Fall eines atonischen Magens finden. Dagegen ist es sicher, daß namentlich starke Esser über eine Megalogastrie verfügen können, d. h. über einen großen Magen, einen Magen mit vermehrter Kapazität, ohne daß dabei der Magen in bezug auf Form und Motilität ein anormales Verhalten zeigt. Sekretionsstörungen des Magens konnten wir nur bei denjenigen Fettleibigen beobachten, die zugleich einem starken Alkoholabusus gefrönt haben. Hier sind dann die Zeichen eines subaciden Magenkatarrhs mit Verminderung der Salzsäure, Auftreten von Schleim bei gleichzeitig bestehender Pharyngitis und Oesophagitis festzustellen. Eine vollständige Achylia gastrica mit gastrogenen Darmerscheinungen haben wir bei unseren Fettsüchtigen nicht beobachten können. Supersekretionszustände als Ausdruck chronischer Magenerkrankung sind bei den Fettsüchtigen außerordentlich selten. Vorübergehende Supersekretionszustände findet man bei Fettsüchtigen, wenn sich die ersten Zeichen der Splanchnicus-Arteriosklerose mit Hochstand des Zwerchfells, starker Gasbildung im Magen und Darm, vielfachen Verdauungsbeschwerden unter dem Symptomenkomplex der Plethora abdominalis einstellen, doch pflegen diese Supersekretionszustände, wie man es objektiv feststellen kann, bei entsprechender Behandlung (Brunnentrinkkur) bald wieder zu verschwinden.

Eine häufige Komplikation stellt erfahrungsgemäß das Magencarcinom bei der Fettsucht dar. Wenn auch ein innerer Zusammenhang nicht ohneweiters zuzugeben ist, so soll man doch immerhin bei Fettleibigen, die vorher nie über Magenbeschwerden geklagt haben, bei andauernden Magenbeschwerden, verbunden mit Abmagerung, an das Magencarcinom denken, eventuell auch eine Probelaparotomie nicht scheuen.

Häufig mit Magenbeschwerden verwechselt werden übrigens **perigastritische Verwachsungen**, erzeugt durch kleine Lipombildungen in der vorderen Bauchwand, vor allen Dingen zwischen Schwertfortsatz und Nabel in der Linea alba **(Herniae epigastricae)**. Diese kleinen, in die Fascie eingewebten Lipome liegen präperitoneal und vermögen das Peritoneum, mit dem sie verwachsen sind, durch die Fascie oder, wenn sie auch in der Muskulatur liegen, durch die Muskeln in den Bruchkanal hineinzuziehen. Der andauernde Reiz auf das Peritoneum führt zur Entzündung und Verwachsung des Bauchfelles mit den Nachbarorganen, und so kommt es bei diesen kleinen Lipomen des

Epigastriums sehr häufig zu perigastritischen Verwachsungen. Die Füllung des Magens, vor allem die stärkere Belastung des Magens führt daher unter solchen Verhältnissen zu starken Schmerzen, die oft genug mit Ulcus ventriculi, bzw. Cholelithiasis und superaciden Magenbeschwerden (Rhagaden) verwechselt werden. Es kann dabei im Gefolge einer Hernia epigastrica sekundär durch die Perigastritis zu einer Hypersekretion kommen. Die Behandlung der Hernia epigastrica kann, wenn sie starke Magenbeschwerden verursacht, nur eine chirurgische sein, die interne Therapie versagt gewöhnlich vollständig.

Bei dieser Gelegenheit sei übrigens nicht nur auf die Häufigkeit der Fettbrüche der vorderen Bauchwand, sondern auch auf die Häufigkeit der **Hernien** bei der Fettsucht aufmerksam gemacht. Am allerhäufigsten findet sich der **Nabelbruch** bei Fettleibigen. Das Nabelbruchleiden braucht sich bei der Fettsucht oft erst im 4. bis 5. Dezennium zu entwickeln, stellt indes gar bald durch die schnelle Größenzunahme ein Leiden dar, das für den Fettleibigen schicksalsschwer werden kann. Die dauernde Steigerung des intraabdominellen Druckes einerseits, anderseits wohl auch ein reichlicher Fettgehalt des Nabelgewebes, das ihn nachgiebig macht, oder auch das Sich-Einschieben kleiner Lipome in die Fascie und in die natürlichen Spalten am Nabel bewirken zusammen das vorzugsweise Entstehen des Nabelbruches bei der Fettsucht. Die dauernde Steigerung des intraabdominellen Druckes, durch den bei jeder Anstrengung der Leibesinhalt (vor allem das Netz) gegen die Nabelbruchpforte gedrängt wird, führen zur schnellen Vergrößerung des Nabelbruches. Im Laufe einiger Jahre kann nach unseren Beobachtungen die Bruchpforte des Nabels unter Umständen so groß werden, daß man eine bis zwei Fäuste hineinlegen kann. Die Prognose der großen wie der kleinen Nabelbrüche bei Fettleibigen ist immer ernst zu stellen, weil hier die Gefahr der Einklemmung, selbst nur von Netz, eine außerordentlich große ist und erfahrungsgemäß Fettsüchtige die indizierte Operation schwer überstehen, während die Taxis, d. h. die unblutige Reposition, oft schwer oder gar nicht gelingt. Man wird sich daher entschließen müssen, Leuten, die eine ausgeprägte Neigung zur Fettleibigkeit haben, die Operation des Nabelbruches möglichst frühzeitig zu raten, zumal da die gebräuchlichen Nabelbruchbänder bei Fettleibigen der Vergrößerung des Bruches nicht genügend entgegenwirken können. Viele Frauen, die geboren haben, können eine starke Diastase der Musculi recti an der vorderen Bauchwand aufweisen, durch die es bei ihrer Fettsucht zu einer herniösen Ausstülpung eines großen Teiles der Bauchhöhle kommt. In solchen Fällen muß man ganz besonders darauf achten, daß durch entsprechende Bandagen, bzw. Leibbinden, der weiteren Diastase der Recti vorgebeugt wird, weil durch die Diastase wohl weniger eine Gefahr der Einklemmung von Bauchinhalt vorhanden ist, als wie eine immer stärker werdende Schwäche der Bauchmuskulatur, die speziell für die Defäkation von ungünstiger Bedeutung ist.

Auch **Leistenbrüche** gehören bei den Fettsüchtigen nicht zu den Seltenheiten, obgleich sie sich nach unseren Beobachtungen weniger häufig finden

als Nabelbrüche. Auch hier sollte man frühzeitig, um der Vergrößerung des Bruches und der Gefahr der Einklemmung zu begegnen, auf baldige operative Beseitigung drängen, solange noch das Herz der Fettsüchtigen gut ist; man kann das um so eher tun, als heute die Chirurgie im stande ist, die Brüche mit Lokalanästhesie zu operieren.

Eine häufige Komplikation der Fettsucht stellt die **Cholelithiasis** dar. Der innere Zusammenhang ist verständlich seit den neueren Kenntnissen über die Bedingungen der Gallensteinbildung. Wir wissen, daß die Ursache der Gallensteinbildung in einem Ausfall des kolloidal in der Galle gelösten Cholestearins, besteht, und daß auf der anderen Seite gerade die Aufnahme einer fettreichen Nahrung zur Vermehrung des Cholestearins in der Galle führt. Kommen vorübergehende oder länger dauernde Stauungen des Inhaltes der Gallenblase, wie sie durch Abknickungen der Gallenblase leicht erzeugt werden, hinzu, so sind physikalisch-chemisch ohneweiters die Bedingungen zum Ausfallen des Cholestearins und damit zur Bildung des Cholestearinsteines gegeben. Die sekundäre Infektion der Gallenblase durch ascendierende Bakterieneinwanderung vom Darm aus, die bei intermittierenden Stauungszuständen in der Gallenblase eine häufige ist, oder auf blutmetastatischem Wege führt dann zur Bildung der Cholecystitis. Die Abknickung der Gallenblase kommt bei der Leber der Fettsüchtigen leicht zu stande, weil durch die Fettinfiltration, die sich bei der Fettsucht außerordentlich häufig findet (s. w. u.), das schwerer werdende Organ unter Umständen eine Neigung gewinnt, nach unten zu fallen, wobei sich der vordere Rand der Leber besonders tief einstellt (Hepatoptose). *v. Noorden* weist allerdings darauf hin, daß die Diagnose der G a l l e n s t e i n e anscheinend bei Fettsüchtigen relativ häufig falsch gestellt wird. Kolikartige Schmerzen sind nach *v. Noorden* hier oft auf eine erschwerte Passage des Kotes durch den Querdarm bei gleichzeitig vorhandener Koloptose zurückzuführen. Indessen sind wir in der Lage, durch das Röntgenverfahren gerade die Passagehindernisse durch den Dickdarm eingehend zu studieren und finden, daß es zu einem abnormen Tiefstand des Kolons bei der Fettsucht gewöhnlich nur dann kommt, wenn starke Entfettungskuren vorangegangen sind und wenn gleichzeitig eine abnorme Schlaffheit der vorderen Bauchwand vorhanden ist, wie man sie gerade bei Frauen findet, die schon mehrere Geburten hinter sich haben; daß dagegen bei Fettsüchtigen, die noch nicht intensiver entfettet sind, die Lage des Dickdarms keine wesentlich von der Norm abweichende für gewöhnlich ist. Passagehindernisse werden nach unserer Beobachtung gewöhnlich durch ein Hindernis in der Flexura coli sinistra erzeugt. Es ist dabei nicht einmal notwendig, daß diese Flexur durch entzündliche Verwachsungen und Stränge stenosiert wird, es genügt oft ein abnormer Hochstand der linken Flexur mit starker Luftfüllung einerseits und Tiefstand des Colon transversum bei Steigerung des intraabdominellen Druckes anderseits, die Fortbewegung des Kotes durch die Flexur mit kolikartigen Beschwerden einhergehen zu lassen.

Fettleber.

Einer der gewöhnlichen Befunde bei Fettsüchtigen ist die Fettleber, die eine Fettinfiltration darstellt. Dabei handelt es sich (mikroskopisch) um Einlagerungen zum Teil großer Tropfen sowohl in die peripheren Teile der Leberlobuli als auch in das Centrum; der Kern der Zelle wird dabei durch die Fetttropfen zur Seite gedrückt. Durch die Fettinfiltration wird die Leber groß, plumprandig, die Oberfläche, wenn auch stark gewölbt, bleibt glatt. Makroskopisch zeigt die Leber ein hellgraues Aussehen. Durchschneidet man eine solche Leber, so bleibt das Fett am Messer haften. Die Fettleber ist eine wohlbekannte Erscheinung in der Landwirtschaft, um dem verwöhnten Gaumen die delikate Leberpastete zu verschaffen. Es wird nämlich durch das sog. Nudeln der Gänse, also durch eine intensive Mast, eine typische Fettleber erzeugt. Die Fettinfiltration, die bei der Fettsucht nur eine Steigerung eines physiologischen Geschehens ist, muß in den höchsten Graden insofern als etwas Pathologisches genommen werden, als durch die Massenzunahme der Leber infolge der Zunahme des intracellulären Fettes, die Blutcirculation in der Leber eine schlechtere wird. Der erste Beginn der Stauung im Pfortaderkreislauf wird durch eine Fettleber bedingt. So sieht man auch sehr häufig gleichzeitig mit ausgeprägter Fettleber bei Fettsüchtigen das erste Auftreten von Hämorrhoidalknoten am Mastdarm. Länger dauernde und quantitativ umfangreiche Fettinfiltration kann in der Leber sekundär zur Atrophie des Leberparenchyms führen, die allerdings wohl nur dann nennenswerte Grade erreicht, wenn gleichzeitig eine gewisse Schwäche des rechten Ventrikels ein Ansteigen des Druckes in der Vena cava inferior bewirkt und damit auch in den centralen Venae hepaticae. In solchen Fällen kommt es dann zur Atrophie des Leberparenchyms (um die Centralvene herum), zu sekundärer Bindegewebsentwicklung bei gleichzeitig venös-hyperämischer Leber. Das ist das Bild der Induratio cyanotica der Leber bei gleichzeitiger Adipositas oder Lipomatosis hepatis. Es stellt dann die Leber ein in höheren Graden geschwollenes Organ dar, dessen Konsistenz, soweit man es durch die fettreichen Bauchdecken abtasten kann, vermehrt ist, dessen Oberfläche glatt ist, aber eine gewisse Druckempfindlichkeit aufweist. In diesen Fällen werden ganz besonders die Varicositäten der unteren Extremitäten und auch die Hämorrhoidalknoten am Mastdarm manifest; man hat dann das Bild des bereits auf Seite 339 beschriebenen Symptomenkomplexes der relativen Insuffizienz des rechten Ventrikels noch in seinen Anfangsstadien vor sich.

Zu den Organen, die häufig bei der Fettsucht in Mitleidenschaft gezogen werden, gehört das **Pankreas.** Die Lipomatose des Pankreas, auch die fettige Infiltration des Pankreas genannt, stellt eine häufige Teilerscheinung allgemeiner Fettsucht dar. Ihrem Wesen nach besteht sie in einer Vermehrung des interstitiellen Fettgewebes mit sekundärer Atrophie der Drüsenacini. Unter Umständen kann auf diese Weise das Pankreas ganz und gar in einen schlaffen Fettlappen umgewandelt sein, in dem bisweilen kaum noch Reste von Drüsen-

gewebe aufzufinden sind. Merkwürdigerweise pflegt diese Atrophie des Pankreas bei Fettsüchtigen klinisch nicht manifest zu werden. Es ist uns nicht gelungen, auch nur in einem einzigen Falle von Fettsucht mit Verdauungsstörungen nachzuweisen, die etwa auf eine Atrophie des Pankreas zurückzuführen gewesen wären. Wir müssen also schon sagen, daß die Atrophie des Pankreas sich klinisch dem Nachweise völlig entzieht. Allerdings ist es naheliegend, in manchen Fällen die Glykosurie der Diabetiker auf jene Pankreasatrophie zu beziehen, wie es beispielsweise auch *v. Hansemann* tut.

Ferner ist eine Erkrankung des Pankreas gerade in Hinblick auf die Fettsucht wichtig, weil sie hier ebenso wie bei an Gallensteinen leidenden Patienten relativ häufig ist. Das ist die **Fettgewebsnekrose des Pankreas.** Die nach mechanischen Verletzungen der Drüse auftretende Fettgewebsnekrose ist pathogenetisch leicht zu erklären, dagegen nicht die Fettgewebsnekrose, wie wir sie häufig gerade bei der Fettsucht ohne traumatischen Anlaß finden. Es existiert allerdings eine Anzahl von Theorien, die die Nekrose des Fettgewebes erklären sollen. So hat *Chiari* an eine intravitale Autodigestion des Drüsengewebes durch das Trypsin gedacht, wozu die Veranlassung in Circulationsstörungen zu suchen sei. Durch die Zerstörung von Drüsenparenchym soll es dann zum Austreten von Pankreassaft aus den Drüsenacini kommen und nunmehr zu einer Zerstörung des Fettgewebes der Drüse durch das fettspaltende Ferment des Pankreas. Andere Autoren halten das Austreten von Drüsensaft aus dem Parenchym nicht für hinreichend erklärend, sie denken noch an eine Aktivierung des Pankreassekretes (vom Blute aus, durch Trümmer von Leukocyten etc., *Eppinger*), doch sind das Theorien, die zunächst nicht völlig befriedigen können. Es ist nicht unwahrscheinlich, und neuere Untersuchungen *Seidels* (*v. Bruns* Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1913, LXXXV, S. 2) weisen darauf hin, daß durch die Papilla Vateri in den Ductus vom Darm aus feste und flüssige Massen (z. B. Fett etc.) eintreten können, die zur Dilatation der Gänge infolge Stauung, Reißen des Parenchyms und so zum Austreten von Pankreassaft führen. Ist die Fettgewebsnekrose eine ausgedehnte, so finden sich fettnekrotische (grauweiße, opake) Gewebspartien nicht nur in der Drüse, sondern auch im Fettgewebe der Umgebung (im Netz- und im Mesenterium sowie im retroperitonealen Fettgewebe, das sind die *Balser*schen Fettgewebsnekrosen). Die Fettgewebsnekrose des Pankreas kann dabei zu völliger Sequestration der Drüse führen. Das Bild, das die Fettgewebsnekrose bei den Fettsüchtigen klinisch hervorruft, ist das eines schweren peritonealen Krankheitsbildes, beginnend mit epigastralem Schmerz, Erbrechen, Meteorismus, kleinem, frequentem Puls bis zum Kollaps. Durch rechtzeitige Erkennung ist Heilung durch chirurgische Therapie möglich.

Was die **Verdauung** des Fettsüchtigen anbelangt, so finden wir in der Mehrzahl aller Fälle eine durchaus normale Verdauung hinsichtlich der Ausnutzung von Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten; die Qualität des Stuhles pflegt in der Mehrzahl der Fälle eine durchaus normale zu sein und Obstipation nur in einer kleinen Zahl von Fällen vorhanden zu sein. Nach unseren Auf-

zeichnungen haben nur 5% der Fettsüchtigen, die wir beobachten konnten, Obstipation aufgewiesen. Dazu gehörten einmal die Leute mit dem Typ der Plethora abdominalis (Hochstand des Zwerchfells, Gasbauch, Verdauungsstörung) und zweitens manche Form anämischer Fettsucht bei Frauen mit schlaffen Bauchdecken. Die übrige Zahl der Fettsüchtigen bot sogar außerordentlich günstige Stuhlverhältnisse dar. Manche Fettsüchtige setzten am Tage nach jeder Mahlzeit einen durchaus normal befundenen Stuhl seit Jahren ab und haben nie in ihrem Leben über Verdauungsbeschwerden zu klagen gehabt. *v. Noorden* macht mit Recht auf das häufige Auftreten von Darmstörungen im Anschluß an Entfettungskuren aufmerksam, die gleichzeitig durch das Trinken von Bitterwasser, Marienbader, Karlsbader etc. unterstützt wurden. „Bei dem Unverstand," sagt *v. Noorden,* „mit dem häufig diätetische Entfettungskuren eingeleitet und durchgeführt werden, und bei der Art, wie nur gar zu oft nach dem mittelalterlichen Spruche ‚qui bene laxat, bene curat' an berühmten Trinkquellen der Darm malträtiert wird, kann man sich über die bleibenden Nachteile dieser Kuren nicht wundern."

Ein quälendes Leiden für den Fettsüchtigen stellen allmählich die Hämorrhoidalknoten dar. Sie sind in erster Linie durch Stauungen in dem Gebiete der Pfortader, in zweiter Linie auch durch Insuffizienz des rechten Ventrikels bedingt und stellen gerade bei der Fettsucht eine recht unerwünschte Komplikation dar, führen zu Blutverlusten, starken Schmerzen und sonstigen Reizerscheinungen (starker Juckreiz am Anus!).

Der Urogenitalapparat.

Ausgeprägte Störungen seitens der Nieren sind nur in wenigen Fällen bei Fettsüchtigen festzustellen. Solange keine Störungen von seiten des Herzens vorhanden sind, ist der Harn von normaler Beschaffenheit, wenn auch in heißen Tagen, bzw. wenn der Patient stärkere körperliche Arbeiten zu verrichten hat, der Harn meist hochgestellt ist. Hat der Patient die Möglichkeit, viel zu ruhen, dann gewinnt der Harn vollständig normale Beschaffenheit. Bei Fällen von plethorischer Fettsucht mit hohen Blutdruckwerten (über 180 *mm* Quecksilber) nimmt der Harn (sofern nicht eine echte Schrumpfniere vorhanden ist) meist ein specifisches Gewicht an, das sich um 1015 bis 1020 bewegt, erscheint schon äußerlich höher gestellt, die Urinmenge beträgt ca. 1 *l*. Manchmal können sich im Harnsedimente einige hyaline oder granulierte Cylinder und Epithelien finden, auch Spuren Albumen. Auch mit dem Polarisationsmikroskop lassen sich im Sediment keine Lipoide nachweisen. Trotzdem läßt sich durch ein einfaches Experiment in solchen Fällen eine gewisse Minderwertigkeit der Niere nachweisen, wenn man dem Patienten des Morgens 1—2 *l* Flüssigkeit zu trinken gibt und die Ausscheidungskurve des Harns unter Bestimmung des specifischen Gewichtes feststellt. Es zeigt sich dann, daß diesen Nieren die Fähigkeit verloren gegangen ist, einen reichlichen Harn mit niedrigem specifischen Gewicht auszuscheiden. Diese Niere bei Fett-

süchtigen mit gespanntem Blutdruck stellt natürlich nichts für die Fettsucht allein Charakteristisches dar, sondern findet sich als Ausdruck der Splanchnicussklerose in der Form der sog. arteriosklerotischen Schrumpfniere. Wir fanden sie bei 6—7% der Fettsüchtigen, während wirkliche Nierenerkrankungen interkurrent bei Fettsüchtigen nicht häufiger und seltener zu finden sind, wie bei allen anderen Erkrankungen. Daß sich eine Fettsucht oft an eine akute, bzw. subakute und chronische Nephritis infolge falscher Alimentation anschließt, wurde von uns schon auf S. 331 berührt.

Wir möchten hier noch betonen, daß bei einer gewissen Form der Fettsucht, die *Immermann* die hybride Form nennt, das Wasserausscheidungsvermögen durch den Harn ein von der Norm abweichendes ist. Diese Fälle bieten, wie wir es schon auf S. 330 erwähnt haben, einen gewissen myxödematösen Einschlag und zeigen in bezug auf den Urin folgendes Verhalten: Harnmenge gewöhnlich vermindert, ca. 500—800. Der Harn ist dunkel und sedimentiert sofort nach dem Stehen. Das specifische Gewicht des Harns ist hoch. Die Eindickung des Harns ist nicht etwa die Folge starker Schweiß- und Wasserverluste des Körpers, sondern die Folge einer primären Wasserretention in den Geweben, obschon von einem wirklichen Hydrops nicht gesprochen werden kann. Wie weit hier Quellungszustände des Bindegewebes eine Rolle spielen, d. h. kolloidale Zustandsänderungen, entzieht sich der Beurteilung. Daß aber hier Störungen der inneren Sekretion mit den Wasserstoffwechselstörungen zusammenhängen, läßt sich indirekt dadurch beweisen, daß durch Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten, Eierstockpräparaten etc. sofort eine Besserung zu erzielen ist, die in einer Vermehrung der Harnmenge, Vermehrung der ausgeschiedenen Stickstoffmenge, Phosphorsäuremenge und Harnsäuremenge besteht. Wir verfügen über eine Reihe derartiger Stoffwechselversuche, die dieses Verhalten evident beweisen.

Was die Beeinflussung der **Sexualorgane** durch die Fettleibigkeit anbetrifft, so wird bei Männern in manchen Fällen durch starke Adipositát der Bauchdecken und der Oberschenkel die Potentia coeundi mechanisch unmöglich gemacht. Die Potentia generandi ist in manchen Fällen von Fettleibigkeit entschieden herabgesetzt, u. zw. kausal durch die Fettleibigkeit (vgl. hierzu die in der Literatur vorliegenden Abhandlungen von *Kisch*[49], *Fürbringer*[50] u. a.). Im allgemeinen aber kann man nicht etwa generell eine Verminderung der Potenz bei der Fettleibigkeit annehmen, gibt es doch im Gegenteil genug Fettleibige, deren Potenz nicht nur normal, sondern sogar übernormal ist. Häufiger finden sich Anomalien der Sexualorgane bei den fettleibigen Frauen; starke Entwicklung der Brüste, die allerdings in der Regel auf starke Wucherung des retromammären Fettgewebes zurückzuführen ist und nur in seltenen Fällen auf eine echte Hypertrophie des Drüsenkörpers, ist durchaus nichts Seltenes. Unter den Störungen der genitalen Sphäre sind bei fettleibigen Frauen im allgemeinen Anomalien der Menstruation (im Sinne der Amenorrhöe) und frühzeitiges Einsetzen des Klimakteriums zu beobachten. Die Sterilität bei fettleibigen Frauen ist auch größer als bei normalen Frauen, es

dürfte diese Sterilität nicht zuletzt auf Anomalien der Sexualorgane zurückzuführen sein.

Von sonstigen Anomalien bei Fettsüchtigen erwähnen wir noch **Störungen der Absonderung von Talg und Schweiß** von seiten der Haut. Allerdings wird von *Leubuscher*[51], der entsprechende Untersuchungen angestellt hat, die Absonderung des Hauttalges bei Fettsüchtigen eher vermindert gefunden. Trotzdem heben wir nach unseren klinischen Beobachtungen hervor, daß die Seborrhöe bei Fettsüchtigen etwas durchaus Häufiges ist. Die vermehrte Ohrenschmalzabsonderung, die Seborrhoea capillitii, ja auch das seborrhoische Ekzem gehört namentlich bei Männern zu den häufiger von uns beobachteten Nebenerscheinungen der Fettsucht.

Die vermehrte Schweißbildung der Fettsüchtigen haben wir schon bei der Besprechung der physikalisch-chemischen Wärmeregulation und Wärmeabgabe erwähnt. Sie tritt bei Fettsüchtigen ein, wenn die Wärmestrahlung und -leitung der Haut nicht genügt, die produzierte Wärme des Körpers abzuführen. Wissenschaftliche Untersuchungen haben uns den zahlenmäßigen Beweis erbracht, daß in der Tat eine erhebliche Steigerung der Wasserdampfabgabe in Form von Schweiß bei Fettsüchtigen zu konstatieren ist, sobald die Temperatur der Umgebung über 30° C steigt und besonders, wenn die Luft mit Feuchtigkeit gesättigt ist. Bei niederen Temperaturen und bei trockener Luft unterscheidet sich bezüglich der Wasserabgabe der Fettsüchtige nicht vom Normalen. So fand *Schattenfroh*[52] im Respirationsversuch, der an einer fetten Versuchsperson angestellt wurde, daß die nackt untersuchte Person sich bei einer Lufttemperatur von 25—30° C bezüglich der Wasserabgabe von einer gesunden und normalen Versuchsperson nicht unterscheidet. Erst bei einer höheren Temperatur fand er Differenzen, u. zw. stieg die Kurve der abgegebenen Wassermenge bei der fetten Person rasch an, während sich die des Mageren nur langsam erhebt, um bald in eine horizontale Linie auszulaufen. Bei der Temperatur des Blutes verhielt sich die Wasserabgabe der fetten Versuchsperson, mit derjenigen des Mageren verglichen, pro 1 m^2 Körperoberfläche wie 1·4 : 1. Bei Bekleidung und einer Außentemperatur von 12 bis 20° C stellte sich das Verhältnis des Fetten zu dem Mageren in der Wasserabgabe wie 1·6 : 1. Die Arbeitsversuche bei einer körperlichen Leistung von ca. 15.000 *mkg* in der Stunde ergab beim Fetten eine enorme Wasserdampfabgabe unter profuser Schweißsekretion, wobei es nicht gelang, die Körpertemperatur normal zu erhalten; sie stieg um 0·35° an. Der Magere vermochte dagegen die Wärme lediglich durch die Erhöhung der Hauttemperatur unter Strahlung und Leitung abzugeben, ohne daß die Wasserabgabe wesentlich vermehrt zu werden brauchte. Ähnliche Versuche stellten *Brodien* und *Wolpert*[53] an, wie auch *Schwenkenbecher*[54]. Sie kamen im großen und ganzen zu gleichem Resultate.

Mit dem Schweiße des Fettsüchtigen können erhebliche Mengen Stickstoffs (etwa 1—2 *g* N pro die) ausgeführt werden (*Eduard Cramer*[55]). Die Neigung des Fettsüchtigen, vor allen Dingen bei der Arbeit zu schwitzen, führt zu

häufig auftretenden Ekzemen, besonders an den Hautfalten. Wir haben darauf schon auf S. 334 aufmerksam gemacht. Die sekundäre Infektion der Haut in Form der Acne, Furunculosis ist infolgedessen bei Fettsüchtigen etwas nicht allzu Seltenes.

Auf die Varicen an den unteren Extremitäten der Fettsüchtigen haben wir gleichfalls schon hingewiesen. Sie hängen, wenn wir von einer gewissen Anlage (Nachgiebigkeit der Venenwand) absehen, wahrscheinlich mit einer allmählich sich entwickelnden Insuffizienz des rechten Ventrikels zusammen. Venenektasien und Capillarektasien findet man übrigens auch am Brustkorbe in Form einer Zone ektatischer Hautgefäße in der Nähe der unteren Lungengrenze, auf die zuerst *Sahli*[56] aufmerksam gemacht hat. Sie dürften ebenfalls auf (lokale) Circulationsanomalien bei der Fettsucht zurückzuführen sein.

Was die Verhältnisse des **Blutes** anbelangt, so findet man bei den plethorischen Formen der Fettsucht Zahl der roten Blutkörperchen und Hämoglobingehalt im ganzen normal. Bei den anämischen Formen dagegen ist die Zahl der roten Blutkörperchen oft sogar etwas über die Norm vermehrt; schon *Bouchard*[57] konstatierte, daß sich die Zahl der roten Blutkörperchen in solchen Fällen im allgemeinen auf $5^1/_2$ Millionen und mehr in 1 mm^3 Blut erheben kann. Dabei braucht auf der anderen Seite durchaus nicht eine entsprechende Vermehrung des Hämoglobingehaltes vorhanden zu sein, im Gegenteil findet man oft Werte zwischen 70 und 80% Hämoglobin, gemessen nach *Sahli*. Daraus ergibt sich eine Verminderung des Färbeindex unter 1. *Kisch*[58] hat ebenfalls eine Reihe von Blutuntersuchungen an Fettsüchtigen durchgeführt und gefunden, daß unter 100 Fällen von Fettsucht das Hämoglobin in 79 Fällen vermehrt, in 21 Fällen vermindert war. Die höchsten Hämoglobinwerte traf er bei hereditären Fettsüchtigen und den starken Essern an, also Fällen, die meist der plethorischen Form der Fettsucht zugehören. Das Minimum bei den Fettsüchtigen mit Syphilis, alkoholischer oder in der Aszendenz tuberkulöser Anamnese. Unter den Frauen fand er die höchsten Hämoglobinwerte bei denjenigen, die in der Menopause waren, die niedrigsten bei jungen Mädchen, die menstruelle Störungen aufwiesen.

Was die Rolle des **Nervensystems** bei der Fettsucht anbelangt, so ist eine Erscheinung, die man bei hochgradiger Fettsucht oftmals antrifft und die wahrscheinlich auf eine gewisse Anämie des Gehirns zurückzuführen ist, die Schlafsucht. Wir haben Fälle beobachten können, wo Fettsüchtige in jeder Ruhelage sofort einschliefen, ja es gaben uns sogar einige der Patienten an, daß sie mitunter sogar im Stehen eingeschlafen seien. Daß hier wirklich ein Zusammenhang mit der Fettsucht gegeben ist, beweist der einfache therapeutische Entfettungseffekt: die Schlafsucht verschwindet dann bis zu einem gewissen Grade. Es ist die zu grunde liegende Hirnanämie auf eine schlechtere Blutversorgung des Gehirns zurückzuführen, die sich aus statischen Gründen beim Gehirn am ehesten geltend machen muß; man kann sie auch vornehmlich bei anämischen Formen der Fettsucht beobachten. Neben der Schläfrigkeit

finden sich auch meist Zeichen von Schwindel, der besonders dann auftritt, wenn der Patient aus der horizontalen in die vertikale Lage übergeht oder wenn er plötzlich Drehungen, Biegungen des Rumpfes etc. macht. Auch Anfälle von Ohnmacht mit Nausea erklären sich, wie der Schwindel, als Folge der Hirnanämie, wobei die schlechte Blutversorgung des Gehirns in manchen Fällen auch schon auf cerebrale arteriosklerotische Veränderungen zurückzuführen ist, umsomehr, da diese Störungen sich am häufigsten im 4. bis 5. Dezennium bei den Fettsüchtigen finden.

Die Arteriosklerose der Hirnarterien ist bei Fettsüchtigen, soweit man wenigsten aus dem Auftreten von Hirnblutungen Schlüsse machen kann, durchaus nichts Seltenes. Gehört schon oft schwer stillbares Nasenbluten zu häufigeren Erscheinungen der Fettsucht in höherem Alter, die man auf Arteriosklerose zurückführen muß, so findet man unter den plötzlichen Todesfällen Hirnblutungen in nicht geringer Zahl. *Maschka*[59] hat bei plötzlich gestorbenen Fettsüchtigen 12mal Lungenödem, 6mal Hirnblutungen und einmal Herzruptur feststellen können. *Kisch*[60] hat unter 18 Autopsien Fettsüchtiger 12 Fälle mit Arteriosklerose nachgewiesen, ein Drittel der Fälle war ebenfalls an Hirnhämorrhagie auf arteriosklerotischer Basis gestorben. Das weist jedenfalls auf die Häufigkeit der cerebralen Arteriosklerose bei Fettsüchtigen hin.

Andere Formen der cerebralen Arteriosklerose haben wir bei Fettsüchtigen nicht beobachten können; vor allem keinen Fall lacunärer Hemiplegie, Pseudobulbärparalyse etc. Das liegt wahrscheinlich daran, daß im allgemeinen die Lebensdauer der (hochgradigen) Fettsüchtigen eine kürzere ist und deshalb die schweren degenerativen Veränderungen an den Hirnarterien nicht zum Ausdruck kommen. Ist erst einmal Arteriosklerose der Hirnarterien bei Fettleibigen vorhanden (mit gleichzeitig erhöhtem Blutdruck), so ist infolge der Anstrengungen, die ein Fettsüchtiger bei seiner Körpermasse machen muß, die Gefahr der Hirnapoplexie eine außerordentlich naheliegende.

Besondere Formen der Fettsucht.

Die hypophysäre Fettsucht.

1901 hat *A. Fröhlich*[61] ein Krankheitsbild beschrieben, das mit den Symptomen eines Tumors der Hypophyse die Symptome einer sich rasch entwickelnden Fettleibigkeit und dystrophische Störungen der Genitalien darbot. *Fröhlich* nahm einen Kausalkonnex zwischen der Hypophysenerkrankung und jenem Krankheitsbilde an, und da durch zahlreiche Beobachtungen der Literatur dieser Kausalkonnex bestätigt worden ist, so spricht man heute von einer Dystrophia adiposo-genitalis (*Bartels*), auch hypophysären Fettsucht. In Frankreich ist von *Launois* und *Cléret*[62] das gleiche Krankheitsbild unter dem Namen Syndrom hypophysaire adiposo-génital beschrieben worden. Im allgemeinen setzt sich dieser Symptomenkomplex stets zusammen aus dem Tumor der Hypophysengegend, aus einer Hypoplasie des

Genitales und als drittem aus dem Symptom der Fettsucht, die im Vordergrund der klinischen Erscheinung steht. Diese Fettsucht entwickelt sich besonders um Brust und Bauch, oft exzessiv, führt indessen auch zu Fettablagerungen in den übrigen Körperregionen. Durch die eigenartige Fettverteilung gewinnt das Individuum einen gewissen femininen Typus, auch wenn es sich um ein männliches Individuum handelt. Die Haare und die Haut weisen dabei ebenso wie die Nägel regressive Ernährungsstörungen auf, die Haut erscheint trocken, die Temperatur der Haut subnormal. Was die Hypoplasie oder Involution des Genitals anbelangt, so tritt sie bei Frauen in erster Linie durch Ausbleiben der Menses, zum mindesten unregelmäßige Menstruation und Sterilität hervor, beim Manne zeigt sie sich in einer Kleinheit des Genitales, mangelhaften Behaarung der Genitalien, fehlenden Libido und in fehlenden Erektionen. Die Fälle hypophysärer Fettsucht weisen oft das Bild eines infantilen und wegen der mangelnden Entwicklung des Genitales zugleich mit der Fettsucht, wie schon erwähnt, eines femininen bzw. eunuchoiden Menschen auf (cf. die Studien von *Peritz*[63] über Infantilismus). Am stärksten macht sich, wie wir noch sehen werden, die Hypophyse in ihrem Einfluß auf das Wachstum in der Jugend geltend. Infolgedessen kommt auch die hypophysäre Fettsucht bei jugendlichen Individuen, d. h. solchen, die ihr Wachstum nicht abgeschlossen haben, am reinsten zum Ausdruck, wenngleich die hypophysäre Fettsucht auch bei Erwachsenen auftritt, wo sie dann frühzeitig zu einer Involution der Geschlechtsorgane führt. Die Störung des Knochenwachstums (bei Jugendlichen), die Störung der Genitalentwicklung und die Fettsucht bei der Dystrophia adiposo-genitalis sind nun lediglich die Folge einer mangelhaften oder falschen Funktion der Hypophyse im präadolescenten Alter. Über die Funktion der Hypophyse wird eingehend berichtet im zweiten Teile dieses Bandes (s. unter „innerer Sekretion“ und Akromegalie, die Störungen der Funktion der Hypophyse). Hier sei nur so viel betont, daß nach den Ergebnissen neuerer Exstirpationsversuche der Hypophyse die partielle Entfernung des vorderen Lappens der Drüse, die bekanntlich einen epithelialen Charakter trägt, in manchen Fällen bei den Versuchstieren (Hunden, Katzen) zu vermehrter Fettablagerung, Störungen im Wachstum und Hemmung der Entwicklung des Sexualapparates geführt hat (*Cushing*[64] u. a.). Die totale Exstirpation des Vorderlappens führt nach den Untersuchungen von *Cushing* bei älteren Tieren sofort, bei jüngeren Tieren gewöhnlich innerhalb weniger Tage oder Wochen zum Tode. Von *Biedl*[65] sind diese Versuche durchaus bestätigt, er fand nach der Zerstörung des Vorderlappens der Hypophyse, wobei ein Teil desselben erhalten blieb, bei der Sektion der noch wochen- und monatelang nach der Operation lebenden Hunde auffallende Anhäufungen von Fett im Netz und im Retroperitonealraum sowie eine hochgradige Atrophie des gesamten Genitalapparates. Auch *Aschner*[66] ist im großen ganzen zu gleichen Resultaten gelangt. Seine jugendlichen Tiere zeigten bei partieller Exstirpation des Vorderlappens der Hypophyse Zurückbleiben des Wachstums und Körpergewichts, Anomalien des Knochenwachstums, Anomalien der Behaarung, Fett-

vermehrung mit Fettinfiltration innerer Organe und vor allen Dingen auch Veränderungen des Temperaments der Tiere. Bei männlichen Tieren konstatierte *Aschner* Aufhören der Spermatogenese, bei weiblichen eine Rückbildung der Eierstocksfollikel.

Es sind bei Exstirpationsversuchen des Vorderlappens der Drüse häufig auch Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels ebenso wie Polyurie vorübergehend beobachtet worden. Aus den Untersuchungen von *Götsch, Cushing* und *Jacobsohn*[67] geht hervor, daß die Glykosurie nach operativen Eingriffen an der Hypophyse in erster Linie auf die Manipulationen am Stiele der Hypophyse zu beziehen ist, indem durch mechanische Insulte durch den Stiel der Hypophyse aus der Pars intermedia der Drüse innersekretorischer Produkte in den Liquor cerebrospinalis hineingelangen. Wird die mechanische Läsion des Hypophysenstieles verhindert, so bleibt die Glykosurie aus. Ebenso führt die Exstirpation des hinteren Anteils der Drüse, wie der Pars intermedia, dazu, daß bei den Tieren die Assimilationsgrenze für die Kohlenhydrate nicht herabgesetzt, sondern im Gegenteil gerade erhöht wird. Gleichzeitig besteht eine Herabsetzung der Gesamtoxydationen, die sich auch in einer Erniedrigung der Körpertemperatur kundgibt. Die Polyurie ist ebenfalls auf eine Reizung der Pars intermedia zurückzuführen. Es sei noch besonders auf eine Arbeit von *Ascoli* und *Legnani*[68] hingewiesen, die im allgemeinen zu den gleichen Resultaten, wie wir sie eben angeführt haben, kommt, die aber im besonderen wichtig ist, weil hier außerdem noch Untersuchungen an den Drüsen mit innerer Sekretion angestellt sind. Die Autoren finden, daß die Thymusdrüse der hypophysektomierten Tiere zurückgebildet, von Fett durchwuchert ist und kaum $^1/_5$—$^1/_6$ des Gewichtes des Kontrollorgans aufweist. Auch die Schilddrüse zeigt eine Kolloidatrophie. Die Nebennieren weisen Blutungen und Strukturveränderungen der Rinde auf. Die Milz erweist sich verkleinert mit Atrophien der *Malpighi*schen Körperchen.

Wenn wir die Untersuchungsergebnisse über die Physiologie der Hypophyse nach den Exstirpationsversuchen zusammenfassen, so können wir wohl sagen, daß in der Pars intermedia das Vorderlappens eine den Umsatz regulierende Funktionscentrale vorhanden sein muß, von der aus eine Wachstumsregulierung, eine Umsatzregulierung, wozu auch die Beschleunigung und Hemmung des Kohlenhydratumsatzes (Herabsetzung und Hinaufsetzung der Toleranzgrenze für Kohlenhydrate etc.) gehört, und schließlich eine Beeinflussung der Keimdrüsen wie auch der anderen Drüsen mit innerer Sekretion stattfindet. Die positive Funktion der Hypophyse (Hyperpituitarismus) bewirkt dabei Förderung der Entwicklung der Keimdrüsen und der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion, Unterdrückung der Funktion (Hypopituitarismus) bewirkt Rückbildung der Keimdrüsen und der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion. Das Bild der hypophysären Fettsucht erklärt sich daher ungezwungen nach den bisherigen Feststellungen als eine verminderte Funktion der Hypophyse und stellt im gewissen Sinne einen Gegensatz, wenn

auch natürlich keinen vollständigen, gegenüber der Akromegalie vor.

Die anatomischen Befunde, die man bisher bei Dystrophia adiposogenitalis erhoben hat (*Strada*[69], *Pende*[70], *Ottenberg*[71], *L. Pick*[72]), zeigen in 11 Fällen unter 34 (also einem Drittel der Fälle) keine direkte Geschwulstbildung der Hypophyse, doch sind darunter 7mal Fälle zur Beobachtung gelangt, bei denen der Tumor oberhalb der Hypophyse lag und sich entweder auf dem Infundibulum oder aus dem embryonalen Stiel der Hypophyse entwickelt hatte, oder es waren Tumoren, die von dem Duraendothel der Sella turcica ausgegangen waren. In 23 Fällen (also in zwei Drittel der Fälle) war die Geschwulst direkt von der Hypophyse ausgegangen, wobei ein Teil der Geschwulst in der Sella turcica ihren Sitz hatte, der größte Teil der Geschwulst aber nach der Hirnbasis zu fortgewachsen war. Dieser Teil hat dann das Infundibulum und die Hypophyse komprimiert. Aus der Tatsache, daß man manchmal bei den in der Gegend der Hypophyse sich entwickelnden Tumoren bei der hypophysären Fettsucht einen intakten Vorderlappen der Hypophyse findet, hat sich die Theorie von einem trophischen Centrum im Tuber cinereum entwickelt. Wir wollen auf diese Streitfrage nicht eingehen, halten es indessen nach Kenntnis der Literatur für wahrscheinlicher, anzunehmen, daß die Insuffizienz der Hypophyse in solchen Fällen dadurch zu stande kommt, daß, entsprechend der *Cushing*schen Hypothese, die Hypophyse nicht im stande ist, infolge der Kompression ihr Sekret in den Liquor cerebrospinalis abzugeben. Durch diese Erklärung entfiele zwar nicht die Annahme eines trophischen Centrums, wohl aber würden sich die Erscheinungen des Hypopituitarismus ohneweiters als eine Insuffizienz der Hypophyse deuten lassen. Die **anatomische Struktur** der Tumoren der Hypophyse oder Hypophysengegend ist eine außerordentlich variable. Man hat Adenome, Sarkome, Plattenepithelcarcinome, die aus dem Hypophysengang hervorgegangen sind, Cysten, Gliome etc. gefunden, wobei die Struktur das wenigst Bedeutsame an der Geschwulst darstellt, die raumbeengende Wirkung der Geschwulst aber die Hauptsache. Die unmittelbaren Druckerscheinungen der Hypophysentumoren sind da in erster Linie von Bedeutung für das Chiasma nervorum opticorum. Die bitemporale Hemianopsie, Druckatrophie des Nervus opticus sind häufig zu finden. Allgemeine Hirndruckerscheinungen seltener. Diese Druckwirkung auf den Opticus hat auch die Veranlassung gegeben, chirurgischerseits die Fälle von hypophysärer Fettsucht mit Opticuserscheinungen zu operieren. *v. Eiselsberg*[73] hat 1907 den von *Fröhlich* zuerst beschriebenen Patienten, der 2 Jahre nach dem Beginne seiner Erkrankung mit 14 Jahren eine Atrophie des linken Opticus und rechtsseitige Hemianopsie mit starker Fettleibigkeit aufwies, 6 Jahre später operiert und eine Cyste der Hypophysengegend, die aus einem Adenocarcinom der Hypophyse stammte, exstirpiert. Man konnte nach der Operation einen Rückgang der Lokalsymptome wie auch der durch den Hypopituitarismus bedingten Allgemeinerscheinungen konstatieren. Dem ersten Fall konnte *v. Eiselsberg* weitere Fälle mit günstigem Erfolge anfügen.

Man hat auch versucht, durch innere Medikation (Verabreichung von Hypophysensubstanz) eine Besserung der allgemeinen Erscheinungen, der Fettsucht, der Keimdrüseninvolution etc., herbeizuführen, was in vielen Fällen nach Ausweis der Literatur gelingt. *Cushing* macht besonders darauf aufmerksam, daß man auch nach den Hypophysenoperationen nicht versäumen dürfe, den Patienten Hypophysenpräparate zu verabreichen.

Vom Standpunkt des inneren Mediziners sind die Fälle, die hypophysäre Tumoren mit lokalen Druckerscheinungen aufweisen (Hirndruck und Opticusatrophie), entschieden Fälle, die sich seiner Behandlung zu entziehen haben und die strikte ein chirurgisches Eingreifen indizieren, da sie ja heute mit Erfolg operiert werden können. Die Diagnose an sich ist durchaus nicht schwierig, da wir in dem Röntgenverfahren eine Methode besitzen, die uns wenigstens indirekt durch Veränderung (Vergrößerung) der Sella turcica, Anomalien der Processus clinoidei im Röntgenbild, das Vorhandensein einer Geschwulst anzeigt, die auf die Hypophyse bzw. Hypophysengegend zu beziehen ist. Die innere Behandlung solcher Fälle kann von rein diätetischen Gesichtspunkten aus als geradezu erfolglos bezeichnet werden. Verabreichung von Pituglandol oder Pituitrin, eventuell auch Schilddrüse, erscheint weit angebrachter. Man soll allerdings nicht versäumen, an die Möglichkeit einer gummösen Erkrankung zu denken und in jedem Falle die *Wassermann*sche Reaktion anstellen zu lassen, ehe man solche Fälle einer chirurgischen Intervention überweist.

Kastraktionsfettsucht, Eunuchenfettsucht, Eunuchoidismus.

Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß die Kastration zu einem starken Fettansatz führen kann. Die Landwirtschaft zieht aus dieser Erkenntnis Nutzen durch Verwendung kastrierter Tiere zu Mastzwecken: wir erinnern nur an den Kapaun, den Mastochsen und das Mastschwein. Auch beim Menschen führt die Kastration zur gehäuften Fettablagerung (vgl. die Eunuchen, die als Haremswächter im Orient eingesetzt werden und die Sekte der Skopzen, die sich aus religiösen Gründen kastrieren lassen). Der Fettansatz ist nach der Kastration am stärksten, wenn diese vor der Zeit der Pubertät stattgefunden hat, doch ist es nicht gesagt, daß in allen Fällen nach der Kastration auch wirklich ein erhöhter Fettansatz stattfindet, wenn er auch die Regel ist. Bei geschlechtsreifen Frauen findet man ebenfalls nach der Kastration einen erhöhten Fettansatz, wenngleich allerdings nur in der Hälfte der Fälle.

Löwy und *Richter*[74] haben nun in Respirationsversuchen an Hunden männlichen und weiblichen Geschlechts die Kohlensäureabgabe und die Sauerstoffaufnahme vor und nach der Kastration studiert. Das Ergebnis ihrer Untersuchungen war die Feststellung einer Verminderung des Stoffwechsels um 14 bis 20% nach der Kastration, die monatelang und jahrelang anhielt. Die Autoren kamen daher zu dem Schluß, daß die Kastrationsfettsucht gewissermaßen eine konstitutionelle Fettsucht sei und keine Mastfettsucht vorstelle, die

etwa auf Verminderung des Temperaments zurückzuführen wäre. Diese Versuche sind von *Pächtner*[75] und *Lüthje*[76] wiederholt worden. *Pächtner* konnte sie bestätigen, *Lüthje* erhielt in einem Versuche an einem Hunde und einer Hündin keine Veränderungen des Umsatzes nach der Kastration. Ebenfalls hat *Zuntz*[77] am Menschen bei vier kastrierten Frauen nur einmal eine Verminderung des Umsatzes finden können. Es dürfen aber die negativen Versuche nicht gegenüber den positiven Versuchen in den Vordergrund gehoben werden, da, wie ja die Erfahrung lehrt, die Kastration nicht immer zu einer vermehrten Fettablagerung führt, selbst nicht bei Menschen, die vor der Pubertät kastriert wurden. Es gibt auch magere Eunuchen und Skopzen; das sind dann allerdings meist riesenlange Individuen (Giganten s. w. u.). Man kann also nur sagen, daß in vielen Fällen Kastration von einer vermehrten Fettablagerung durch eine nachweisliche Verminderung des Umsatzes gefolgt wird, und so stellt die Kastrationsfettsucht eine Form der konstitutionellen Fettsucht vor.

Man begegnet nun in der Pathologie beim Menschen Fällen, die man in der Literatur als **eunuchoide** bezeichnet. Der Name ist von *Tandler* und *Groß*[78] gegeben und dürfte für die Fettsucht auf Grund einer dysgenitalen Anlage der bezeichnendste sein. Ebenfalls zutreffend ist der Ausdruck Obésité d'origine genitale. Nach *Tandler* und *Groß* lassen sich zwei Formen des **Dysgenitalismus** unterscheiden. Die erste Form ist der Gigantismus, die zweite Form der Fettwuchs. Bei dem **Gigantismus** handelt es sich um den Riesenwuchs, bedingt durch Fehlen der Ossifikation an den Epiphysenfugen, gleichzeitig ist bei diesen eine Entwicklungshemmung der Keimdrüsen zu konstatieren, wodurch es nicht zur Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere kommt. Die gleiche Entwicklungshemmung ist auch bei der zweiten Form des Dysgenitalismus zu konstatieren, beim **Fettwuchs.** Beim dysgenitalen Fettwuchs handelt es sich um eine eigentümliche Fettentwicklung, die sich nicht über den ganzen Körper gleichmäßig verteilt, sondern vornehmlich an den Brüsten, an den Hüften, an den Nates sattfindet, die auch zu der Bezeichnung Feminismus geführt hat, umsomehr, da diese Individuen gewöhnlich eine hohe Stimme haben, bartlos sind und durch einen Fettwulst am Mons veneris eine starke Ähnlichkeit mit Frauen gewinnen. Diese Eunuchoiden (zu denen wir nicht die Giganten rechnen) weisen eine meist nicht vergrößerte Schilddrüse auf, die Thymus ist oft länger persistent als normal, die Hypophyse zeigt sich nach *Tandler* und *Groß* in den meisten Fällen nicht vergrößert. Oft ist das psychische Verhalten dieser Eunuchoiden ein infantiles.

Der Eunuchoidismus ähnelt im Äußern in vieler Beziehung der Dystrophia adiposo-genitalis, ja es ist auch von *Tandler* und *Groß* die Meinung ausgesprochen, daß die Fettansammlung bei der hypophysären Fettsucht nicht die direkte Folge der verminderten oder veränderten Hypophysenfunktion sei, sondern der allerdings durch die Hypophyse beeinflußten Keimdrüsen. Gegen diese Annahme sprechen aber die Erfahrungen, die man bei der Dystrophia gemacht hat und die uns doch annehmen lassen, daß die Verkümmerung der Hypophyse das Primäre für das Entstehen der Fettsucht ist,

während die Keimdrüsen später einer Involution verfallen. Da aber anderseits die Keimdrüsen mit der Hypophyse in Wechselbeziehung stehen, so ist es durchaus erklärlich, wenn auch die Keimdrüsen, trotzdem sie der Hypophyse untergeordnet sind, Störungen des Gesamtumsatzes hervorrufen; es resultiert eben, wenn irgend ein Glied in der ganzen Kette dieser Drüsen mit innerer Sekretion ausspringt, eine gleichsinnige Störung. Diesen Fällen von Eunuchoidismus ist therapeutisch durch Beschränkung der Diät nicht beizukommen, es gelingt aber, wie man auch experimentell an kastrierten Tieren nachweisen kann, vor allem durch Substitution von Ovarien bzw. Hoden den Stoffumsatz auf eine normale Höhe zu bringen. Normale Individuen reagieren im übrigen auf eine derartige Organotherapie nicht mit einem erhöhten Umsatz. Es sei noch erwähnt, daß diejenigen Elemente in den Keimdrüsen, die diesen den Allgemeinumsatz regulierenden Einfluß haben, nicht die specifischen Keimelemente sind, sondern die *Leydig*schen Zellen, durch letztere werden auch die sekundären Geschlechtscharaktere, wie wir aus neuen experimentellen Erfahrungen[79] wissen, bestimmt. Auch bei Eunuchoiden männlichen Geschlechts gelingt es, durch Einverleibung von Ovarialsubstanzen per os den Umsatz stärker in die Höhe zu bringen als durch Verabreichung von Hodensubstanzen. Gänzlich wirkungslos erweist sich in dieser Hinsicht das Spermin.

Unter den uns zur Beobachtung gekommenen Fällen von Fettsucht im jugendlichen Alter haben wir eine Anzahl Fälle beobachten können, die wir auch als eunuchoiden Typus der Fettsucht bezeichnen wollen. Es sind das Fälle im präadolescenten Alter mit mangelhafter Entwicklung der Genitalien, bei weiblichen Individuen mit ausgeprägter Fettsucht von einem gewissen masculinen Typus, beim männlichen von einem gewissen femininen Typus. In den meisten Fällen konnte die Fettsucht auf den ersten Blick schon infolge deren ganzer Eigenart als konstitutionell aufgefaßt werden. Anomalien der Schilddrüse waren mittelbar (Anamnese) oder unmittelbar (Inspektion, Palpation) nicht nachweisbar und ein gewisser Verdacht auf die Hypophyse ließ sich zumindest aufrecht erhalten durch die Beobachtung der Sella turcica im Röntgenbilde; diese fand sich in einigen Fällen von auffallender Größe mit starker Abflachung der Processus clinoidei. Ebenfalls ergab die Untersuchung des Blutes auf den Zuckergehalt ein stärkeres Herabgehen des Blutzuckers unter die Norm (Werte von ca. 0·03, 0·04%); dabei ergab sich eine Steigerung der Toleranzgrenze für Kohlenhydrate. Wenn wir auch in solchen Fällen nicht unmittelbar an einen Tumor der Hypophyse zu denken brauchen, so waren doch die Raumverhältnisse der Sella turcica abnorme und ließen auf Veränderungen der Hypophyse indirekt schließen. In unseren Fällen zeigte sich auch eine Unmöglichkeit, einen Entfettungseffekt durch diätetische Behandlung zu erzielen. Ein Erfolg war nur durch Schilddrüse in Kombination mit Hypophysispräparaten zu erreichen. Man wird vielleicht den Einwand erheben, daß die Vergrößerung der Sella turcica gegen die Annahme eines Hypopituitarismus, der allein doch in solchen Fällen anzunehmen wäre, spräche, doch kann man hier erwidern, daß sehr wohl möglich Stauungserscheinungen in

der Sella turcica zu einem schlechteren Abflusse des Hypophysensekretes und damit zu dem Symptom des Hypopituitarismus führen könnten, es wäre aber ebensogut denkbar, daß eine degenerative Entartung der Hypophyse mit Vergrößerung des Organs, ähnlich wie bei der Schilddrüse, zu Hypofunktion bzw. zu Dysfunktion des Organs führt. Wir stehen ja erst im Beginne einer Pathologie der Hypophyse und müssen uns speziell für die Genese der Fettsucht vorderhand begnügen, einen groben Kausalkonnex herauszufinden, der für viele Fälle evident, in manchen Fällen allerdings unsicher sein kann, der uns aber mehr fördert und auch in der Therapie weiter bringt als das Wandeln in ausgetretenen Pfaden.

Wir wollen hier noch kurz auf einige Formen der Fettsucht hinweisen, die man bei Menschen postpuberal findet. Dazu gehört einmal die **klimakterische** Fettsucht der Frau und manche Fälle von Fettsucht bei Männern, die gleichzeitig mit Impotenz einsetzen. Bei der Frau tritt dann besonders häufig, wie wir es schon auf S. 329 erwähnt haben, postklimakterisch die Fettsucht ein, wenn das Klimakterium sich auffällig früh einstellt, und ebenso kann man einen Zustand beim Manne finden, der mit einer Rückbildung von Keimdrüsen verbunden ist, er ist übrigens auch in anderer Beziehung von *Kurt Mendel*[30] als frühzeitiges Klimakterium des Mannes gekennzeichnet worden. Diese klimakterische Fettsucht stellt also ein Analogon des Eunuchoidismus dar, nur daß es sich eben um ältere Individuen handelt, bei denen die Keimdrüsen einer frühzeitigen Involution anheimfallen, aus der dann — nicht immer — eine konstitutionelle Fettsucht, gewöhnlich allerdings nur leichteren Grades entstehen kann. Auch hier kann wieder die Therapie nicht eine diätetische Therapie in erster Linie sein, sondern muß eine Substitutionstherapie darstellen. Erwähnen wollen wir noch, daß gleichsinnig, wie bei der *Fröhlich*schen hypophysären Fettsucht in den Fällen von Eunuchoidismus und klimakterischer Fettsucht die Toleranz für Kohlenhydrate hinaufgesetzt und der Blutzuckerspiegel im allgemeinen ein niedriger ist. Es hat diese Tatsache eine gewisse diagnostische Bedeutung in sich, stellt aber natürlich nur einen Ausdruck für den gestörten Mechanismus der Umsatzregulierung dar.

Die dysthyreogene Fettsucht.

v. Noorden hat die konstitutionelle Fettsucht, soweit sie sich nicht durch eine bestimmte Erkrankung einer Drüse mit innerer Sekretion ätiologisch definieren läßt, als thyreogene Fettsucht aufgefaßt. Wir wollen indessen mit dem Ausdruck dysthyreogene Fettsucht eine ganz bestimmte Form der Fettsucht kennzeichnen, die, wie sich direkt oder indirekt erkennen läßt, durch eine Erkrankung der Schilddrüse oder wenigstens durch eine veränderte Funktion der Schilddrüse bedingt ist. Es ist das, kurz gesagt, eine Fettsucht mit einem myxödematösen Einschlag, aber von einer ganz bestimmten Eigenart. Wir haben im ganzen vier solcher Fälle beobachtet und wollen in folgendem die nach unseren Beobachtungen charakteristischen Symptome anführen. Zunächst ist

auch hier wieder, wie z. B. bei der hypophysären Fettsucht, die Verteilung des Fettes keine gewöhnliche, über den ganzen Organismus gleichmäßig verbreitete. Wir finden vor allen Dingen starke Verunstaltung der unteren Extremitäten, die oft den Eindruck machen, als ob gleichzeitig neben der Anhäufung von Fett ein chronisches Ödem bestände. Manchmal zeigt die Haut der Extremitäten einen trockenen, atrophischen Charakter, fühlt sich kühl an, der Fingereindruck bleibt nach längerem Druck an den Beinen bestehen. Bei einigen finden sich regressive Störungen auch an den Haaren; Störungen an den Genitalien lassen sich ebenfalls nachweisen. Bei den von uns beobachteten Fällen handelte es sich nur um Frauen. Hier waren in drei Fällen die menstruellen Blutungen vermehrt. Die Untersuchung des Blutzuckers ergab niedrige Werte, die Toleranz für Kohlenhydrate war hinaufgesetzt; bezüglich der Befunde des Kreislaufes ergab sich ein langsamer Puls; der Blutdruck war nicht hoch, eher niedrig; im Blut bestand Verminderung des Hämoglobins nach *Sahli* auf 60—70%, die Erythrocytenzahl lag um 4 Millionen, einige Fälle ergaben relative Lymphocytose und, was uns das Wichtigste zu sein scheint, so war bei der Stoffwechseluntersuchung eine Verminderung der Stickstoffausscheidung festzustellen. Diese Fälle, die sichtlich mit einer Herabminderung des Gesamtumsatzes einhergingen, waren in glänzender Weise durch Thyreoidin (unter Beigabe von Ovarialtabletten) zu beeinflussen.

Die Dercumsche Krankheit.

Im Jahre 1888 und in einer ausführlichen Publikation im Jahre 1892 hat *Dercum*[81] eine besondere Form der Fettsucht unter dem Namen Adiposis dolorosa beschrieben, die sich im ganzen aus folgenden Symptomen aufbaut. Erstens circumscripte oder diffuse Fettwucherung des Hautfettgewebes, zweitens Druckschmerzhaftigkeit im Gebiete dieser Fettwucherung, die oft auch spontan ist, drittens Asthenie, viertens psychische Störungen. Die Krankheit ist seitdem häufig beschrieben und anatomisch untersucht und stellt in ihrer Eigenart eine pathogenetische Species dar. Sie tritt vorzugsweise bei Frauen auf, seltener bei Männern (6 : 1), entwickelt sich meist nach dem Klimakterium, selten schon im 3., 4. oder 5. Dezennium. Was die Fettwucherung anbetrifft, so unterscheidet man nach *Roux* und *Vitout*[82] drei Formen, die Knotenformen, d. s. isolierte, nicht symmetrisch gelegene Lipome in oder unter der Haut. Zweitens die lokalisierte diffuse Form der Fettwucherung, bei der sich breite und flache, häufig aber gelappte Fettwucherungen finden, die scharf oder unscharf in die Umgebung übergehen. Sie befallen nur einzelne Körperregionen, lassen den übrigen Körper frei. Die dritte Form ist die am häufigsten sich findende generalisierte diffuse Form. Im Äußern gleicht die Fettsucht der gewöhnlichen Fettsucht, indessen ist die Haut nicht allenthalben gleichmäßig beschaffen, es finden sich lappige und knotige Bildungen, dadurch zu stande kommend, daß an einzelnen Stellen die Haut fettarm ist und es so zur Bildung von mehr oder minder tiefen Furchen kommt. Es

können so die Arme beispielsweise ein ganz eigenartiges Aussehen gewinnen, sie erscheinen wie Schweinekeulen. Das Charakteristische an diesen Fettwucherungen ist ihre Druckempfindlichkeit, die, wie die Untersuchungen *Schwenkenbechers*[83] lehren, wohl zurückzuführen ist auf den Druck des gewucherten Fettes auf kleine Nervenstämme. Durch Druck auf die Gefäße kann es dabei auch zu Circulationsstörungen kommen (weißes und blaues Ödem der Franzosen). Die Parästhesien der Adiposis dolorosa können leicht Verwechslungen mit den neuritischen Schmerzen der alkoholischen Fettleidenden geben, doch wird eine genauere neurologische Prüfung hinsichtlich der neuritischen Zone ohneweiters die Erkrankung großer Nervenstämme auf alkoholischer Basis und die circumscripten Sensibilitätsstörungen bei der Adiposis dolorosa auseinanderhalten lassen. Es sei auch erwähnt, daß die **Neurolipomatosis dolorosa** bezeichnete Erkrankung, die in symmetrischer Lipombildung besteht und mit neuritischen Symptomen, die durch den Druck der Lipome auf die Nervenstämme bedingt ist, leicht zu Verwechslungen Anlaß geben kann. Doch schützt vor Verwechslungen auch hier wieder das Fehlen der Muskelschwäche und das Fehlen psychischer Veränderungen. Was die Muskelschwäche anbelangt, so stellt sie eines der charakteristischsten Zeichen der *Dercum*schen Krankheit dar. Obwohl die Prüfung der elektrischen Erregbarkeit der Muskeln keine quantitative Veränderung ergibt, so haben objektiv diese Kranken die Zeichen der Adynamie, sie sind zu keiner Muskelleistung befähigt, ja, selbst die Ausführung der geringsten körperlichen Leistung, Gehen, Aufstehen, geht mit dem Gefühl der Müdigkeit einher und führt zu starker Ermüdung. Man hat den Eindruck, daß es sich hier um eine Art psychischer Ermüdung handelt (Schwäche des Willensimpulses), wie überhaupt psychische Störungen in das Bild dieser Krankheit hineingehören. Die häufigst gefundenen Erscheinungen sind Einschränkung des Willens, des Intellekts und eine gewisse Einschränkung des Gefühlslebens, die sich in einer allgemeinen Interesselosigkeit kundgibt. In einzelnen Fällen sind auch cyclothymische Störungen (manisch-depressives Irresein) beobachtet worden.

Wir haben schon erwähnt, daß die diffuse generalisierte Form der *Dercum*schen Krankheit am häufigsten zu finden ist, viel seltener die umschriebene bzw. lokalisiert diffuse Form der Fettwucherung. In prognostischer Beziehung sind auch diese beiden ersten Formen viel günstiger anzusehen, als die allgemein diffuse Fettwucherung, die sehr häufig durch zunehmenden psychischen und körperlichen Marasmus zum Exitus führt. Anatomische Untersuchungen über das Wesen dieser Krankheit haben nun ergeben, daß Erkrankungen der Schilddrüse, der Hypophysis und der Ovarien wie Hoden sich mit am häufigsten finden. Man ist nicht berechtigt, aus der Mannigfaltigkeit der Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion in diesen Fällen auf eine bestimmte Drüse in der Pathogenese zu rekurrieren. Man wird der Wahrheit am nächsten kommen, wenn man die *Dercum*sche Krankheit als eine **Fettsucht auf pluriglandulärer Basis** bezeichnet, wobei natürlich die Möglichkeit der quantitativ und qualitativ stärkeren Beteiligung einer Drüse im pathologischen

Sinne besteht. So erklären sich auch die Erfolge, die manche Autoren in der Verabreichung von Schilddrüse bzw. -präparaten erzielt haben, und ebenso erklären sich auch wieder die gänzlichen Mißerfolge. Im allgemeinen wird die Adiposis dolorosa lediglich symptomatisch behandelt werden können. Zur Bekämpfung der Parästhesien sind am meisten die Antineuralgica und hydropathischen Prozeduren (kalte Abreibungen, Solbäder, indifferente Bäder etc.) zu empfehlen, und was die Substitutionstherapie betrifft, so dürfte am zweckmäßigsten eine Therapie sein, die in der Darreichung von Schilddrüsen-, Ovarien- und Hypophysispräparaten besteht. Wir haben leider in der letzten Zeit keine Gelegenheit gehabt, einen Fall von *Dercum*scher Krankheit derartig therapeutisch zu behandeln. Zum Schlusse möchten wir noch kurz die Krankengeschichte eines Falles geben, um dem Leser das Bild einer immerhin seltenen Adiposis dolorosa vorzuführen.

C. F., 55jährige Aufwärterin.

Anamnese:

Vater angeblich an Lungenschlag, Mutter an Schlaganfall gestorben. 1 Bruder und 2 Schwestern sind ebenso fettreich wie Patientin, jedoch normal groß, 3 weitere Geschwister gesund.

Äußere Verhältnisse: In Berlin geboren, auch immer hier gelebt. Früher hatte Patientin eine Buchbinderei, jetzt beschäftigt sie sich, da sie nicht schwer arbeiten kann, mit Gelegenheitsarbeit.

Kinderkrankheiten: Masern. Ferner will Patientin als Kind Krämpfe gehabt haben, bei denen sie das Bewußtsein verlor. Nach ihren Angaben scheint es sich um epileptische Krämpfe gehandelt zu haben.

Spätere Krankheiten: 1869 ägyptische Augenkrankheit. 1872 Ruhr, die in der Charité behandelt wurde. Im übrigen will Patientin dauernd krank gewesen sein. Besonders habe sie ständig eine starke Schwäche in den Beinen gehabt, so daß sie durch den geringsten Stoß zu Fall kam. Das Aufstehen wurde ihr dann sehr schwer. Ferner leide sie dauernd an Kopfschmerzen, die immer über den ganzen Kopf verteilt, nie halbseitig gewesen seien. Mit dem Eintritt der Wechseljahre seien alle diese Beschwerden schlimmer geworden, im speziellen sei Patientin noch dicker geworden, als sie schon vorher war, und es habe sich eine ausgesprochene Schmerzhaftigkeit der ganzen Haut ergeben, besonders über den fettreichsten Partien des Körpers (Arme, Oberschenkel, Bauch). Ferner klagt sie darüber, daß sie den Urin nicht halten kann, besonders wenn sie sich erkältet habe. Wegen aller dieser Beschwerden lag Patientin bereits vom 5. bis 26. April 1909 in der Charité. Sie machte eine Thyreoidinkur durch, beginnend mit 9·3 *g* in steigenden Dosen bis 4·0 *g*. Patientin hat im ganzen 80 Tabletten à 0·3 *g* eingenommen, womit eine Gewichtsabnahme von $6^1/_2$ Pfund erzielt wurde. Vom 7. April an erhielt Patientin 0·001 *g* Phosphor in Ol. Olivar. täglich, zunächst auch wegen Verdachts auf Osteomalacia incipiens. (Gang watschelnd.) Bei der Entlassung am 26. April 1909 Gesamtgewichtsabnahme von $13^1/_2$ Pfund. Nach der Entlassung stellten sich alle Beschwerden in erhöhtem Maße wieder ein, weswegen Patientin am 6. Januar 1910 die Charité wieder aufsuchte.

Menses: Zum 1. Mal mit 17 Jahren, seit der Zeit regelmäßig bis zum Eintritt der Wechseljahre 1907/08. Auch jetzt noch stellt sich ab und zu eine unregelmäßige, minimale Blutung ein.

Partus: 0.

Abort: 0.

Schlaf schlecht. Appetit gut. Stuhl nicht immer regelmäßig, öfter verstopft. Urin geht bei Erkältung unwillkürlich ab, in der Wärme kann Patientin ihn halten.

Potus: —. Infectio: negatur.

Klagen und Beschwerden: Kreuzschmerzen. Schmerzen bei jeder Berührung. Unmöglichkeit, das Wasser zu halten. Fettsucht. Große Kraftlosigkeit. Nervosität.

Wesentliche Symptome:

Kleiner, fast zwerghafter Wuchs. Keine Haare. Allgemeine Fettleibigkeit. Besonders dicke Fettpolster an Hals, Oberarmen, Oberschenkeln. Hängebauch. Beine im Verhältnis zum Rumpf zu kurz. Plattfüße.

Linkseitige Contractur der Gesichtsmuskeln.

Allgemeine blasse Farbe. Zahlreiche kleine Venektasien über den ganzem Körper. An den Unterschenkeln dicke, knotige Krampfadern.

Thorax faßförmig. Lungenverschieblichkeit gering. Leichte Kurzatmigkeit (30 Atemzüge in der Minute).

Urin geht im allgemeinen unwillkürlich ab. In der Bettwärme kann Patientin ihn halten.

Berühren der Haut, besonders der fettreichen Partien, ruft lebhafte Schmerzäußerungen und Abwehrbewegungen hervor. Bei Nadelstichen ebenfalls Hyperästhesie.

Sehnenreflexe leicht gesteigert.

Babinski zweifelhaft.

Romberg: —. Fußklonus: —. Nystagmus: —

Dermographie: vasomotorische Erregbarkeit gesteigert.

Tremor: Grobschlägiger Tremor beider Hände beim Hochheben (Intentionstremor). Zittern des Kopfes, das beim Besprechen des Falles am Bett deutlich stärker wird.

Größe der Patientin im Liegen 145 *cm*, im Stehen 137 *cm*, Gewicht 140 Pfund.

Psychische Prüfung ergibt deutliche Einschränkung des Intellekts und Gedächtnisses.

Die Prognose der Fettsucht.

Die der Fettsucht für den Organismus innewohnenden Gefahren haben wir bereits eingehend erörtert (s. S. 335). Das Schicksal der hochgradig Fettsüchtigen hängt von ihrem Herzen ab, und an ihrer Herzschwäche pflegen die Fettsüchtigen zu enden. Fettsüchtige dritten Grades, die älter als 60 Jahre geworden sind und die ihre Fettsucht Dezennien lang gehabt haben, haben wir nicht antreffen können. Es führt hochgradige Fettsucht zur Abkürzung der Lebensdauer. Umgekehrt kann man auch aus Statistiken an Krankengeschichten ersehen, daß die Herzkrankheiten, bei denen Fettsucht, auch solche mittleren Grades, schon eine Komplikation darstellt, eine verkürzte Lebensdauer haben.

Es ist schwer, statistisch allgemeine Zahlen für die Lebensdauer der Fettsüchtigen anzugeben, doch sahen wir die meisten der hochgradig Fettsüchtigen im Ausgange des 5., bzw. 6. Dezenniums sterben. Für die Herzkranken, die mit Fettsucht kompliziert sind, läßt sich allerdings keine bestimmte Lebenszeit als obere Grenze normieren. Es sind zwar von Lebensversicherungsgesellschaften Statistiken über die Lebensdauer der Fettleibigen aufgestellt worden, doch können diese Ergebnisse nicht bei der allgemeinen Prognosenstellung der Fettleibigen zu grunde gelegt werden, da die Versicherungsgesell-

schaften Fettsüchtige höheren Grades von der Aufnahme auszuschließen pflegen.

Was die Prognose der Fälle von Fettsucht leichten Grades und mittleren Grades betrifft, so kann man im allgemeinen sagen, daß hier die Fettsucht eine nennenswerte Abkürzung des Lebens durchschnittlich nicht zu machen pflegt, vorausgesetzt, daß es sich nicht um ein mit Fettsucht kompliziertes Herzleiden handelt. In diesem Falle trifft das zu, was wir oben auseinandergesetzt haben, d. h. eine oft sehr wesentliche Abkürzung der Lebensdauer.

Aus der Tatsache der lebensverkürzenden Tendenz, die ein hoher Grad von Fettsucht in sich birgt, ist rein ärztlich die Entstehung einer Fettsucht schweren Grades aus einer solchen leichten oder mittleren Grades zu verhüten und anderseits der Versuch zu machen, Fälle von Fettsucht schwersten Grades in solche leichteren oder mittleren Grades umzuwandeln. Das Nähere wird unter den Indikationen und der Therapie der Fettsucht abgehandelt werden. Uns interessiert hier die eine Frage, wie bzw. mit welcher Leichtigkeit sich aus leichteren Formen der Fettsucht die schwere Form entwickelt. Es ist das die Prognose des Verlaufes der Fettleibigkeit.

Was zunächst die jugendliche Fettsucht anbetrifft, die unserer Erfahrung nach meist hypophysären Charakters ist, so ist die Prognose hier im allgemeinen keine schlechte. Man beobachtet das Entstehen der hypophysären Fettsucht gewöhnlich zu Anfang des zweiten Dezenniums, und diese mag dann in einem oder anderen Falle mit 15, 16 Jahren ihren Höhepunkt erreichen, um alsdann zwar nicht zu verschwinden, aber doch so zurückzutreten, daß das betreffende Individuum für seine spätere Entwicklung der Lebensbahn vielleicht mit einem Mehrgewicht von 10—15 *kg* über die Norm belastet bleibt. Es hat sich dann die jugendliche hypophysäre Fettsucht mit einem Worte verwischt. Prognostisch schlechter erscheint die echte Dystrophia adiposo-genitalis aber nicht als Fettsucht, sondern weil sie eben in den meisten Fällen durch einen Tumor der Hypophysengegend bedingt ist. Wenn sich auch das Wachstum eines solchen Tumors oft über mehrere Jahre erstrecken kann (5 und mehr Jahre), ist die Prognose quoad vitam doch wegen des Vordringens des Tumors nach dem Gehirn hin schlecht. Dagegen scheint die operative Behandlung solcher Hypophysentumoren die Möglichkeit der Erhaltung des Lebens zu bieten, ohne daß auch die Fettsucht gleichzeitig weitere Fortschritte macht. Es handelt sich in solchen Fällen übrigens meist nur um Fettsucht ersten oder zweiten Grades.

Die **eunuchoide** Fettsucht, die ebenfalls meist eine jugendliche Fettsucht darstellt, zeigt, wenn sie zeitlebens mit mangelhafter Entwicklung der Keimdrüsen gepaart bestehen bleibt, gewöhnlich nicht die Tendenz, in eine Fettsucht höherer Grade überzugehen, es sei denn, daß gleichzeitig exogene Schäden das Entstehen einer solchen begünstigen (Alkoholismus etc.). Übrigens kann sich der jugendliche Eunuchoidismus im Laufe der Jahre verwischen, genau wie die jugendliche apokryphe Form der hypophysären Fettsucht. Die postklimakterische Fettsucht führt auch höchst selten zu einer Fett-

sucht hohen Grades. Die von uns als solche beobachteten Fälle waren meist mittleren Grades. Die höchsten Grade der Fettsucht, die wir beobachten konnten, erwiesen sich ausnahmslos als durch exogene Momente und eine gewisse Heredität bedingt. Es war, soweit man anamnestisch einigermaßen mit Sicherheit urteilen konnte, das Entstehen der hohen Grade der Fettsucht bereits im dritten Dezennium zu bemerken. Bei denjenigen Individuen, die bei ihrer Fettleibigkeit im vierten Dezennium noch keinen hohen Grad von Fettleibigkeit erworben hatten, waren höhere Grade von Fettleibigkeit auch im späteren Alter nicht mehr festzustellen. Es mag das nicht ausnahmslos der Fall sein (s. w. u.), es ist indessen doch wichtig, das festzustellen, weil hierin die allgemeine Prognose der Fettsucht liegt, und zweitens auch Prophylaxe und Therapie ein ganz besonderes Augenmerk auf das dritte Dezennium zu lenken haben. Eine Ausnahme haben wir allerdings bei Männern gefunden, die sich bei einer gewissen Anlage zur Fettsucht einem starken Alkokolgenuß hingegeben haben. Hier konnte oft die Entwicklung einer schweren Form der Fettsucht innerhalb weniger Jahre beobachtet werden.

Einige Gesichtspunkte hinsichtlich der Prophylaxe der Fettsucht.

Die Prophylaxe der Fettsucht ist so wichtig wie ihre Therapie, wenn nicht wichtiger. Für den Arzt tritt die Frage ihrer prophylaktischen Bekämpfung da auf, wo sie ererbt erscheint, d. h. wo die Lebensweise der Familie bei einer gewissen familiären Charakteranlage Generationen hindurch eine unzweckmäßige ist und so dem Entstehen der Fettsucht Vorschub leistet. Es ist aber auch die Prophylaxe da angebracht, wo sich die Entstehung der Fettsucht schon in jungen Jahren, ohne jede familiäre Veranlagung, vor allem schon bei Kindern geltend macht, und schließlich da, wo bei einer bestehenden Fettsucht die Gefahr des Entstehens einer schweren Form der Fettsucht naheliegt. Damit allein ist aber die Prophylaxe nicht erschöpft. Bei Herzkranken stellt ein Fettpolster, das unter normalen Bedingungen noch als wenig belastend angesehen werden muß, wie es schon mehrfach auseinandergesetzt wurde, eine Gefahr dar, der man prophylaktisch durch die Verhinderung des Fettpolsters entgegenarbeiten soll, und ebenso sind Nierenkranke, deren Herzgefäßsystem durch die Insuffizienz der Nieren stark belastet erscheint, prophylaktisch vor reichlicherem Fettpolster zu schützen, ebenso wie auch die beginnende Splanchnicussklerose prophylaktisch vor reichlicher Fettablagerung bewahrt werden muß etc.; kurz allenthalben ist dem Arzte die Aufgabe gestellt, aus diesen oder jenen Gründen, auch da, wo noch nicht die Indikation vorhanden ist, den gegebenen Fettbestand zur Einschmelzung zu bringen bzw. prophylaktisch die Steigerung des Fettansatzes zu verhüten. Es spielt darum die Prophylaxe der Fettsucht praktisch eine größere Rolle als die Entfettungskur selbst. Aber über die ärztlichen Gesichtspunkte hinaus, die eine Prophylaxe der Fettsucht anzeigen, wendet sich das Publikum, vor allem weiblichen Geschlechts, aus Schönheitsrücksichten oft genug an den Arzt, um von ihm Auskunft zu

verlangen, wie man seine Lebensweise einrichte, ohne sich in der Gesundheit zu schaden und dabei doch einen Fettansatz zu vermeiden. Aus diesem Grunde wollen wir hier einige Gesichtspunkte über zweckmäßige Lebensweise in der Diät einfügen, die gewissermaßen die Basis für die prophylaktische Bekämpfung der Fettsucht zu bilden.

Der normale Mensch stellt sich in der Ernährung nicht nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten ein. Er ißt und trinkt, dem Stande der Kultur entsprechend, nach den Gewohnheiten seines Landes, seiner Familie, regelt die Nahrungsaufnahme in quantitativer Beziehung nach seinen Allgemeingefühlen: Appetit, Hunger, Durst, Sättigungsgefühl und Völle und schließlich auch nach einer gewissen an sich selbst durchgemachten individuellen Erfahrung, die ihn gelehrt hat, dieses oder jenes ihm weniger bekömmliche Nahrungsmittel zu vermeiden. Und doch zeigt sich, wenn man die Lebensweise verschiedener Gesellschaftsklassen miteinander vergleicht, daß Unzweckmäßigkeiten der Lebensführung, vor allen Dingen in der Ernährung, in Hülle und Fülle bestehen. Die Ernährung der Reichen ist zu opulent. Wir finden morgens, mittags und abends eine Tafel, die sich durch Abwechslung und Reichhaltigkeit auszeichnet, dadurch stark die Appetenz erregt, die aber oft zu einseitig das Fleisch und die Eierspeisen bevorzugt und dabei gleichzeitig sehr fettreich ist. So leistet die Tafel des Reichen dem, was wir die Surmenage nennen, Vorschub. Die (körperlich) arbeitende ärmere Bevölkerung wiederum genießt eine Kost, die verhältnismäßig eiweißarm, dafür aber außerordentlich kohlenhydratreich ist. Brot und Kartoffeln stellen in erster Linie die Nahrungsmittel dar, aus denen der Umsatz bestritten wird. Aber wenn wir auch wissen und anerkennen, daß es möglich ist, selbst mit minimalen Eiweißmengen den Eiweißbedarf des Organismus zu decken, so stellt doch eine derartige eiweißarme Kost, wenn sie des Fleisches entbehrt, eine Kost dar, die auf die Dauer nicht zu einer Verbesserung der Rasse führt. Wir sehen das ganz besonders an den pathologischen Konstitutionen der Kinder dieser sozialen Klasse. Wir wollen hier nicht die Frage der Größe des Gesamtumsatzes im allgemeinen aufrollen. Wir halten daran fest, daß für eine mittlere Arbeitsleistung pro Tag ein ausgewachsenes normales Individuum pro 1 *kg* Körpergewicht 40 bis 50 Calorien zur Deckung seines Umsatzes zugeführt erhalten muß. Es interessiert uns in erster Linie die Frage, wie groß ist der Eiweißbedarf des normalen (erwachsenen) Menschen und in welcher Form soll er am besten den Eiweißbedarf decken? Daß man im stande ist, mit dem E i w e i ß d e r V e g e t a b i l i e n unter reichlicher Bevorzugung der kohlenhydrathaltigen Vegetabilien (Mehle etc.) den Eiweißbedarf zu decken, erwähnten wir oben. Erst recht gelingt es, wenn man dem vegetabilischen Regime Milch und Eier hinzufügt. Wir kennen Menschen genug, die im stande sind, mit einem derart lacto-vegetabilischen Regime ihren Umsatz so zu decken, daß sie in bezug auf die Arbeitsleistung anderen mit gemischter Diät ernährten Menschen nicht nachstehen. Indessen hat uns doch die Erfahrung gelehrt, daß Menschen, wenn sie an ein gemischtes Regime gewöhnt sind, durch eine länger dauernde lacto-vegetabilische Diät

körperlich weniger leistungsfähig werden. Während die Leistungsfähigkeit von vordem lactovegetabilisch ernährten Menschen durch den Übergang zu einer gemischten Diät nicht verändert wird.

Diese Tatsache spricht schon sehr zu gunsten der gemischten Ernährung. Daneben aber auch ihre weite Verbreitung unter den Kulturvölkern. Es besteht umsomehr ein Fleischbedürfnis, als, vom Standpunkte der Schmackhaftigkeit aus, das Fleisch dasjenige Nahrungsmittel ist, das am abwechslungsreichsten zubereitet werden kann. Anderseits spricht die körperliche Leistungsfähigkeit derjenigen Völker, die den größten Fleischkonsum haben, zu gunsten der Annahme, daß eine fleischhaltige Diät entschieden eine zweckmäßige Diät darstellt, weil sie vor allen Dingen auch im Gegensatz zur vegetabilischen Diät das Eiweiß in einer so außerordentlich leicht resorbierbaren Form anbietet. Es erscheint aber nicht notwendig, den ganzen Eiweißbedarf eines Menschen durch Fleischeiweiß zu decken. Es birgt die allzu reichliche Ernährung mit Fleisch wegen seines Reichtums an Extraktivstoffen und Nucleinen vor allen Dingen die Gefahr der Belastung der Nieren und des Kreislaufes in sich. Von allzu reichlichem Fleischgenuß kann sich, wie wir wissen, die Gicht entwickeln. Darum ist die Frage durchaus aufzuwerfen, wie groß soll etwa bei einem normalen Menschen auf der Höhe seines Lebens die Fleisch-, bzw. Eiweißzufuhr überhaupt sein. Das *Voit*sche Kostmaß bietet dem arbeitenden Menschen eine Eiweißzufuhr von 118 *g* Eiweiß, das *Rubner*sche Kostmaß von 127 *g* Eiweiß, *Atwater* und *Benedikt* proponieren 125 *g* Eiweiß. Berechnet man empirisch diejenigen Eiweißmengen, die die Mitglieder sozial besser gestellter Kreise täglich konsumieren, so ersieht man ohneweiters, daß diese Zahlen die obigen wohl noch überschreiten werden. Trotzdem ist es eine erwiesene Tatsache, daß man auch mit geringeren Eiweißmengen sein Auslangen findet und dabei eine gewisse körperliche Tüchtigkeit aufweisen kann. Wir erinnern nur an die Versuche von *Chittenden*, der an einer größeren Versuchsreihe gezeigt hat, wie man mit 40—60 *g* Eiweißzufuhr bestehen kann. Nach aller praktischen Erfahrung aber kann man urteilen, daß es zwar möglich ist, in vielen Fällen mit geringen Eiweißmengen nicht nur sein Auslangen zu finden, sondern auch eine gewisse körperliche Leistungsfähigkeit aufzuweisen, daß aber die Kost, bei der eine optimale Leistunsfähigkeit garantiert wird, diejenige ist, die eine oben angegebene Eiweißzufuhr (nach *Rubner*) dem Körper anbietet. Mit anderen Worten, wenn man 20% der überhaupt zur Deckung des Umsatzes notwendigen Energiemenge dem Körper zuführt, so hat man die optimale Eiweißmenge, die für den Körper als unschädlich angesehen werden kann und die auf der anderen Seite seine Leistungsfähigkeit in körperlicher Beziehung (Leistung des Muskelbestandes) garantiert. Und weiter darf es als eine zweckmäßige Kost bezeichnet werden, wenn etwa die Hälfte oder zwei Drittel der dem Körper zuzuführenden Eiweißmengen in Form von Fleisch zugeführt wird. Der Rest der zu verabreichenden Eiweißmenge kann dann durch vegetabilisches oder auch animalisches Eiweiß, Milch, Eier gedeckt werden. Als einen Fehler aber betrachten wir es, wenn die tägliche

Eiweißmenge, die in Form von Fleisch dem Körper zugeführt wird, 300 *g* überschreitet. Wir haben bei einzelnen unserer Patienten feststellen können, daß die zugeführten Fleischmengen 500 und 600 *g*, eventuell noch mehr, betragen haben. Diese Überzufuhr von Fleisch muß als schädlich bezeichnet werden. Was die übrigen Nahrungsmittel anbetrifft, Kohlenhydrate und Fette, so werden für gewöhnlich (und am besten) 50% der gesamten notwendigen Calorien in der Nahrung durch Kohlenhydrate gedeckt, die noch fehlenden 30% durch Fett. Je opulenter nun der Tisch zu gunsten des Eiweißes und des Fettes ist, desto mehr verschiebt sich das Verhältnis zu ungunsten der Kohlenhydrate. Der Tisch des wenig Wohlhabenden weist umgekehrt eine Verschiebung des Eiweißes und Fettes zu gunsten der Kohlenhydrate auf. Die Entstehung der Fettsucht ist nun viel leichter durch den Tisch des Reichen als durch den Tisch des Armen gegeben, weil die Kost des Armen volumenreicher und calorienärmer, die Kost des Reichen calorienreicher und volumenärmer ist. Für die Prophylaxe der Fettsucht ist daher auf diese Verhältnisse Rücksicht zu nehmen. Nicht allein Beschränkung der Nahrungsaufnahme (Essen bis zur Sättigung, nicht bis zur Völle des Magens), sondern auch zweckmäßige Einrichtung des häuslichen Tisches mit richtiger Verteilung von Mahlzeiten!

Hier mögen einige Worte Platz finden über Anordnung und Größe wie Umfang der einzelnen Mahlzeiten. Die Landesgewohnheiten spielen ja dabei eine große Rolle. In Deutschland beispielsweise wird die Hauptmahlzeit auf den Mittag verlegt, eine kleinere Mahlzeit auf den Abend. In England, Frankreich, Schweiz etc. wird die Hauptmahlzeit auf den Abend in nicht zu später Stunde verlegt, um die Mittagszeit pflegt die Mahlzeit (das sog. Frühstück) eine kleinere Mahlzeit darzustellen. Morgens nimmt der Deutsche zum allerersten Frühstück gewöhnlich nur wenig weißes Gebäck zu sich, der Engländer und der Däne wiederum nach Möglichkeit eine reiche, besonders fleischhaltige Mahlzeit. Wenn man aus praktischen Gesichtspunkten die Zweckmäßigkeit, Einteilung und Größe der Mahlzeiten beurteilen soll, so erscheint es am zuträglichsten, die Abendmahlzeit nicht allzuspät auf den Abend zu verlegen, sodann den Magen des Abends nicht allzusehr zu belasten, weil erfahrungsgemäß die Verdauung während der Nacht leicht den Schlaf stört und anderseits im Schlaf auch der Ablauf der Verdauung ein stärker gehemmter ist. Am zweckmäßigsten erscheint die große Mittagsmahlzeit (zwischen 12—3 Uhr). Das Gefühl starker Sättigung, das man nach einer Mittagsmahlzeit haben soll, gehört zu den Forderungen des täglichen Lebens, eine Verteilung der Nahrung auf häufige (5—6) kleinere Mahlzeiten am Tage kann nicht als ein befriedigender Normalzustand angesehen werden, sondern muß für die diätetische Behandlung der Kranken (speziell des Verdauungsapparates) vorbehalten werden. Auch für die fleischfressenden Tiere gilt das Gesetz, daß sie am besten gedeihen, wenn sie bei animalischer Diät womöglich nur eine einzige, dann aber eine große Mahlzeit genießen.

Die Frühstücksmahlzeit soll möglichst reichlich sein, soll auch nicht nur in erster Linie Kohlenhydrate enthalten, sondern auch bereits eiweißreich, bzw.

fleischhaltig sein. Die Hauptmenge des Fleisches aber ebenso wie die Hauptmenge der Vegetabilien soll der Mittagsmahlzeit vorbehalten sein. Die Sitte der Deutschen, abends reichlich Kohlenhydrate mit verhältnismäßig wenig Fett und wenig Eiweiß zu sich zu nehmen, erscheint als eine außerordentlich zweckmäßige, weil erfahrungsgemäß gerade reichliche Eiweiß- und Fettmengen des Abends schlecht vertragen werden.

Wenn man den Speisezettel vieler Küchen der bürgerlichen Gesellschaft durchgeht, so rekrutiert sich die Mittagsmahlzeit gewöhnlich aus Suppe, Fleisch, Gemüse und Kartoffeln. Der Kohlenhydratbedarf wird mittags gewöhnlich durch Kartoffeln oder Brot gedeckt. Das geschieht wohl aus Gründen der Billigkeit; da indessen die Kartoffel bei ihrem Wasserreichtum außerordentlich voluminös ist, so erscheint die Verabreichung von Mehlspeisen (wie z. B. in Süddeutschland) außerordentlich zweckmäßig, sofern man deren Genuß nicht übertreibt. Analysiert man den Speisezettel aus der Haushaltung der Fettsüchtigen, so erkennt man als häufigste Schäden oft schon das reichliche Essen von Kartoffeln und Süßspeisen. Manchmal werden mehrere 100 *g* Kartoffeln allein bei der Mittagsmahlzeit konsumiert. Viele Fettsüchtige essen allzu reichlich Brot zu Tisch. Dabei ist auch die Zubereitung der Speisen selbst in manchen Fällen eine außerordentlich fettreiche, besonders wenn mit den Kartoffeln Saucen in großen Mengen konsumiert werden und fettreiches Fleisch, überhaupt das Fett bevorzugt wird. Bei Frauen besteht wiederum die Vorliebe für die Süßigkeiten. Manche Frau, die fettsüchtig ist, zieht vor, am Tage wenig zu essen, konsumiert mehrere 100 *g* Konfekt oder Schokolade, ohne zu bedenken, daß sie oft den halben Bedarf ihres Umsatzes damit deckt. Ferner kommt als Plus über den Bedarf der Genuß von Alkoholica in Form von Bier und Wein. Die Unsitte der Deutschen, mehrere Flaschen Bier oder Wein, besonders des Abends zu trinken, stellt eine Mehrzufuhr über den Bedarf hinaus dar, die oft hohe Werte erreicht. (Daher auch der Alkoholgenuß oft mit die Hauptursache der Fettsucht.) Alle diese Schäden, die in quantitativer und qualitativer Richtung laufen, muß der Arzt erkennen können, was natürlich nur möglich ist unter Beachtung der Lebensgewohnheiten und Lebensführung der Patienten. Die Prophylaxe hat sich deshalb auch in erster Linie auf eine zweckmäßige Regelung der Lebensweise, z. B. Ausschaltung der Fette (Butter, Saucen etc.), Verbot von Süßigkeiten, Reduzierung des Umfanges einzelner Mahlzeiten, Ausschaltung der alkoholischen Getränke, Beschränkung der Fette etc., zu richten. Eine Frage wollen wir im speziellen noch berühren, das ist die Frage der Suppen. Gewöhnlich wirft man den Suppen vor, daß sie dick machen. Von der Bouillon kann man das gewiß nicht behaupten. Die *Schweninger*sche Behauptung, daß Fernhaltung der Flüssigkeit während der Mahlzeiten die Fettaufnahme in den Organismus und damit den Fettansatz verringert, kann dabei als unwissenschaftlich übergangen werden. Aber selbst, wenn man die mehlhaltigen Suppen bezüglich ihres Calorienwertes bewertet, so muß man sagen, daß ihr calorischer Wert verhältnismäßig sehr gering ist: $^1/_4\,l$ Haferschleimsuppe enthält vielleicht 100 Calorien. Der Wert der Suppe im Hinblick

auf die Gesamtcalorienzufuhr ist also ein relativ geringer. Anderseits füllen aber Suppen den Magen, und wenn auch die Bouillon den Magen schnell verläßt, so füllen gerade sämige Suppen vor der Mittagsmahlzeit den Magen so, daß das Sättigungsgefühl früher und mit weniger Calorien erreicht wird als sonst. Man kann darum sagen, daß die Suppen entschieden nicht dem Fettansatz Vorschub leisten.

Was schließlich noch die körperliche Bewegung anbelangt, so kann es bei dem einzelnen Individuum bei minderer körperlicher Bewegung und gleichbleibender Ernährung gegenüber früher zu einer Ersparung von Fett und damit zum Fettansatz kommen. Wir sind auf diese Frage bereits zahlenmäßig eingegangen und verweisen auf diese Auseinandersetzung. Hinsichtlich der Prophylaxe der Fettsucht ergibt sich deswegen ohneweiters die Verpflichtung des Arztes, bei seinem Patienten auf entsprechende körperliche Bewegung hinzuwirken (vgl. auch weiter unten).

Allgemeine Indikationen der Entfettungskuren.

Die Indikation zur Entfettungskur wird meist vom Patienten selbst, höchst selten vom Arzt gestellt. Da auch in Laienkreisen — vor allem in der Praxis aurea — die Entfettungskuren dieser oder jener Form gekannt, propagiert und oft genug ohne Anraten und Gutheißen des Arztes probiert werden, so tritt der Arzt bei der Behandlung der Fettsucht oft nur dann auf, wenn es gilt, die Schäden wieder gutzumachen, die laienhafter Unverstand sich selbst beigebracht hat. Es ist auch nicht leicht, haarscharf die Indikationen und die Art der Durchführung einer Entfettungskur zu präzisieren; es gehört dazu eine gute Kenntnis der Lebensgewohnheiten des Individuums, es gehört dazu auch eine Kenntnis der somatischen Qualitäten, die sich nicht immer bei einmaliger Untersuchung neuer Patienten beurteilen lassen.

Wir können hier, um im allgemeinen die Indikationen zu zeichnen, nur halb schematisch vorgehen, ohne scharf umrissene und für alle Fälle gültige Regeln geben zu wollen:

1. Absolute Indikation zur Entfettung. Diese ist indiziert bei Fettsüchtigen dritten Grades (Körpergewichte von 100—110—120 und mehr *kg*). Voraussetzung ist zunächst mittleres Lebensalter (cave über 60 Jahre!), guter Circulationsapparat. Das Greisenalter stellt eine relative Kontraindikation zur Einleitung der Entfettungskur dar, ebenso wie das jugendliche Alter bis zu 20 Jahren. Auf beide Fälle werden wir noch im einzelnen eingehen, wenn wir die zweckmäßigste Wahl der Entfettungsmethode besprechen.

2. Relative Indikation zur Entfettung bei Fettsüchtigen zweiten Grades (Körpergewichte von 70—80—90—100 *kg*, Überschreiten des Normalgewichtes um 10—15—25 *kg*). Die Entfettungskur ist gewissermaßen hier nur eine prophylaktische Maßregel gegen das weitere Zunehmen des Fettpolsters, das erfahrungsgemäß hier in solchen Fällen in gleichmäßig raschem Tempo wächst, wenn man nicht energische Maßregeln dagegen ergreift. Derartige

Fettsüchtige pflegen außer dem ästhetischen Manko noch keine ausgesprochenen Beschwerden von ihrer Fettsucht aufzuweisen. Bezüglich der Wahl der Entfettungskuren und der Durchführung der späteren Lebensweise siehe das nächste Kapitel: Wahl der Entfettungskuren.

3. Leichte Grade von Fettsucht (Überschreiten des Normalgewichtes bis zu 10%) erheischen nicht die Vornahme einer Entfettungskur; hier ist lediglich die Prophylaxe der Fettsucht am Platze: Steigerung der körperlichen Bewegung, bzw. Beschränkung der Mahlzeit, Änderung der Kost, Beschränkung alkoholischer Getränke etc. Der Fettleibige ersten Grades braucht nicht, im Gegensatz zu den eigentlichen Entfettungskuren, quantitativ (unter Beschränkung) eingestellt zu werden, es genügt eine qualitative Beschränkung. Eine derartige prophylaktische Beschränkung mit Regulierung der Lebensweise ist sowohl im Kindesalter als auch in der Reife und im Greisenalter durchführbar.

Spezielle Indikationen.

Besondere Indikationen erfordern die Fettsucht im Kindesalter, bzw. in der frühen Jugend, im Greisenalter und die konstitutionellen Formen der Fettsucht, desgleichen diejenigen Fettsuchtsfälle, in denen die Fettsucht eine Komplikation verschiedener ernster Krankheiten darstellt.

4. Fettsucht im Kindesalter. Sofern es sich nicht um ausgesprochene Hypophysenerkrankung handelt, ist die Fettsucht der Kinder bzw. Jugendlichen nicht in erster Linie rein diätetisch durch eine Entfettungsdiät zu bekämpfen. Eine reine Entfettungskur ist nicht am Platze; im Gegenteil warnen wir vor weitgehender Beschränkung der Nahrungszufuhr sowohl in allgemeinquantitativer Beziehung als auch was das Eiweiß anbetrifft, und empfehlen lediglich Prophylaxe der Fettsucht, wie reichliche körperliche Bewegung, eventuell Behandlung mit Organpräparaten (Schilddrüse etc.).

5. Fettsucht im Greisenalter. Hier ist lediglich eine mäßige prophylaktische Beschränkung der Nahrungszufuhr am Platze; jede erheblichere Beschränkung der Nahrungszufuhr ist kontraindiziert, da erfahrungsgemäß sehr leicht bedrohliche Erscheinungen von Herzschwächezuständen auftreten können. Erfahrungsgemäß besser werden hier Organpräparate vertragen und führen auch zu (leidlichem) Erfolge.

6. Endogene Fettsucht. Ihre Indikation ist im allgemeinen abgehandelt unter 1 und 2; indessen, da sie in vielen Fällen hereditär ist oder sich in manchen Fällen an gewisse physiologische Geschehnisse (Geburt, Klimakterium etc.) anschließt, erwähnen wir ihre Indikation in specie. Wir halten bei ausgesprochen konstitutioneller Fettsucht die Einleitung einer Entfettungskur für relativ indiziert; so wichtig und erfolgreich in vielen solcher Fälle auch die Durchführung der Schilddrüsenkuren etc. hier ist, so erfolglos und schwächend können anderseits reine diätetische Entfettungskuren sein; immerhin wird man in Fällen konstitutioneller Fett-

sucht auch eine Beschränkung der Nahrungszufuhr — ohne indessen zu einer intensiven Entfettungskur überzugehen — eintreten lassen. Im allgemeinen sind also diätetische Entfettungskuren leichtesten Grades oder nur eine prophylaktische Nahrungsauswahl indiziert.

7. Indikation von Entfettungskuren bei komplizierenden Krankheiten. Hierher gehören in erster Linie die **Herzkrankheiten**; wir nennen da Klappenfehler, Myokarderkrankungen, Erkrankungen von Coronararterien, die Splanchnicussklerose. Herzen, die erkrankt und krank sind (relativ oder absolut insuffizient) oder deren Arbeitsleistung durch den gestörten Herzmechanismus an sich eine erhebliche ist, dürfen nicht unnütz den Mehrbelastungen ausgesetzt werden, die ein großes Fettpolster mit sich bringt (vgl. hierzu die Ausführungen auf S. 336). Auf diese Weise wird bei Herzkranken unter anderem ein Fettpolster, das bei einem normalen Herzen noch als physiologisches betrachtet werden muß, zu einer relativen Fettsucht (*v. Noorden*); eine derartige relative Fettsucht erfordert bei auch absolut insuffizientem Herzen prophylaktische Behandlung, bzw. eine Fettsucht ersten Grades eine (leichte) Entfettungskur, eventuell in Kombination mit einer Bewegungskur (*Örtel*sche Terrainkur s. w. u.). Das Hauptgewicht ist dabei auf eine hinreichende Eiweißmenge zu legen, da nach unseren Erfahrungen gerade durch Eiweißarmut der Nahrung (eventuell noch bei unrichtiger Zuteilung von Kohlenhydraten zur Nahrung) eine weitere Schädigung des Herzens zu befürchten ist. Die Behandlung des absolut insuffizienten Herzens bei komplizierender Fettsucht erfordert eine eigene Behandlung, auf die weiter unten eingegangen wird.

8. Eine ganz besondere Entfettungsmedikation erfordert die Splanchnicussklerose, die unter dem Bilde der Plethora abdominalis beginnt; sie erfordert die Einleitung einer Entfettungskur gleichzeitig unter Anwendung einer Brunnenkur. Wegen der Wichtigkeit in praktischer Beziehung wird die Behandlung der Plethora abdominalis durch die kombinierte Entfettungs- und Brunnenkur (Glaubersalzquellen) gesondert besprochen.

9. Bezüglich der Indikation bei Fettsucht und chronischen Nierenkrankheiten gibt das Verhalten des Herzens den Ausschlag, wobei ein hoher Blutdruck gleichzusetzten ist einer relativen Herzinsuffizienz.

10. Ebenfalls eine Indikation zur Kombination von Brunnen- und Entfettungskur ist in dem Bestehen einer **Lebererkrankung** bei Fettsucht gegeben. Diese Lebererkrankung kann eine Cholelithiasis, bzw. Cholecystitis sein, ferner eine sog. Fettleber, wie sie als fettinfiltriertes Organ eine Teilerscheinung der allgemeinen Lipomatositas darstellt, aber nur dann Beschwerden subjektiver Natur macht und sich durch Vergrößerung der Leber dokumentiert, wenn neben der Fettinfiltration eine Hyperämie der Leber gleichzeitig vorhanden ist. Solche Zustände beobachtet man bei der Splanchnicussklerose, aber auch bei beginnenden Lebercirrhosen, bzw. bei starkem Alkoholabusus. Die Vergrößerung der Milz wird dabei hinsichtlich der Diagnose der beginnenden Lebercirrhose die ausschlaggebende Bedeutung haben. Wo bei der Fettsucht eine Leber-

erkrankung, bzw. auch Darmstörungen (Obstipation, Stauungszustände im Gebiete der Pfortader) eine Rolle spielen, treten die Brunnenkuren mit glaubersalzhaltigen Quellen (Marienbad, Karlsbad, Tarasp, Neuenahr etc.) in den Vordergrund, die eigentliche diätetische Entfettungskur in den Hintergrund.

Wir machen bei dieser Gelegenheit noch auf eine Form der Leberschwellung aufmerksam, die man bei der chronischen relativen Insuffizienz des rechten Herzventrikels findet und die bei Fettsüchtigen das Bild der cyanotischen Induration der Leber erzeugen kann. Gleichzeitig pflegen allerdings neben der vergrößerten Leber Stauungserscheinungen im Magendarmtractus vorhanden zu sein, ferner Stauungen im Gebiete der Vena cava inferior. Erfahrungsgemäß ist hier oft eine Brunnenkur mit einer leichten Entfettungskur von gutem Nutzen und beseitigt für mehr oder minder lange Zeit die Symptome der relativen Insuffizienz des rechten Ventrikels.

11. Schließlich müssen wir noch mit einigen Worten auf die Indikation der Entfettungskur bei Diabetes mellitus, bzw. Arthritis urica eingehen. Der Diabetes bei Fettsüchtigen erfordert nur im Falle eines leichten Diabetes und eines hohen Grades von Fettsucht eine Entfettungskur, erfahrungsgemäß werden Diabetiker durch rigorose Entfettungskuren verschlechtert; bei Gichtkranken dagegen spielt eine Entfettungskur nicht die gleiche Rolle; im Gegenteil wirkt die Entfettung oft außerordentlich günstig. *v. Noorden* warnt nur vor gleichzeitiger völliger Enthaltung von Fleisch bei der Durchführung einer solchen Entfettungskur beim Gichtiker.

Methodik der Entfettungskuren und ihre Auswahl.

Das Prinzip einer jeden Entfettungskur ist das der Änderung der Bilanz zwischen Ausgaben und Einnahmen; diese Bilanz muß im Sinne der über die Einnahme vermehrten Ausgabe geändert werden. Man kann diese Änderung auf verschiedenem Wege zu stande bringen.

I. Durch Verminderung der Zufuhr (diätetische Entfettungskur),

II. durch Steigerung des Verbrauchs (über die Einnahme),

a) durch Steigerung des endogenen Umsatzes (Opotherapie),

b) durch Steigerung des Umsatzes mit Hilfe exogener Faktoren, wie

α) aktive Bewegung (Gymnastik, Marschieren, Bergsteigen etc.),

β) passive Bewegung (Massage, Faradisieren etc.),

γ) Hydro- und Balneotherapie.

Im allgemeinen wird man die Entfettungskuren in kombinierter Form anwenden, und man soll sich den Erfahrungsgrundsatz bei jeder Entfettungskur zu eigen machen, daß die beste Entfettungskur diejenige ist, bei der nicht einseitig die Nahrungsaufnahme beschränkt ist, sondern bei der gleichzeitig der Verbrauch gesteigert ist; das beste Mittel hierzu ist, wie vorweggenommen werden soll, aktive Muskelbewegung.

Diätetische Entfettungskuren.

Das Prinzip der diätetischen Entfettungskur ist die Beschränkung der Nahrung. Man geht davon aus, das ein Normalindividuum bei leichter bis mittlerer Arbeit

von 80 *kg* Gewicht	2400—3200	Calorien braucht
„ 75 „ „	2250—3000	„ „
„ 70 „ „	2100—2800	„ „
„ 65 „ „	1950—2600	„ „
„ 60 „ „	1800—2400	„ „
„ 55 „ „	1650—2200	„ „

Das sind natürlich nur approximative Zahlen; doch kann man damit rechnen, daß ein Individuum, dessen Körpergewicht sich auf das „Normalindividuum“ (cf. S. 301) berechnen läßt, sein Körpergewicht reduziert, wenn man die Nahrung w e s e n t l i c h unter der angegebenen Calorienzufuhr hält.

Man kann nun in verschiedener Weise eine Entfettungskur einleiten: indem man die Calorienzufuhr nur wenig unter den Bedarf stellt, oder indem man die Calorienzufuhr stark einschränkt. Danach unterscheidet man leichte (milde) und schwere (intensive) Entfettungskuren.

Bezüglich dieser Kuren läßt sich zunächst folgendes Allgemeine sagen: für jeden, dessen Körpergewicht reduziert werden soll, ist eine milde Entfettungskur die weniger unangenehme, die intensive Entfettungskur die subjektiv unangenehmere, aber auch objektiv leichter schädigende. Jede intensive Entfettungskur, deren Effekt naturgemäß gegenüber der milden Entfettungskur ein größerer und schnellerer ist, schließt die Gefahr in sich, daß neben einer Summe allgemeiner nervöser Störungen mehr minder reversible Störungen des Herzens auftreten, und wenn auch die Gefahr keine allzu große und auch bei einiger Vorsicht meist vermeidbare ist, so muß doch auf diese Gefahr hingewiesen werden. Erkennbar macht sich dabei die Störung der Herztätigkeit durch das subjektive Gefühl des Herzklopfens wie durch eine Beschleunigung der Pulsfrequenz, die sich sowohl in der Ruhe als auch bei jeder körperlichen Anstrengung über die Norm steigert. Darum wird man in praxi nach Möglichkeit mit milden Entfettungskuren auszukommen suchen und nur dann zu intensiveren übergehen, wenn milde Kuren zu wenig Effekt haben oder wenn es auf die Erreichung eines schnellen und nachhaltigen Entfettungseffektes ankommt. Das ist auch die Kunst des Individualisierens bei der Entfettungskur!

Ehe wir nun auf die Anlage dieser Kuren eingehen, müssen wir die Frage besprechen, wie groß kann und darf die Abmagerung sein und wie sollen im großen ganzen solche Kuren eingerichtet werden.

Nach unseren Erfahrungen ertragen subjektiv (und objektiv) die Patienten die Entfettungskuren am besten, wenn man innerhalb von 2—3 Monaten eine Reduzierung des Körpergewichtes um 10—15 *kg* erreicht. Nach einer solchen Entfettungskur soll man zunächst eine weitere schnelle Reduzierung des

Körpergewichtes vermeiden, dagegen durch vorsichtige diätetische Einstellung des Kranken dafür Sorge tragen, daß das Körpergewicht noch einige Monate zumindest konstant bleibt (natürlich nicht zunimmt!). Für eine nochmalige Entfettungskur soll man ein Spatium von mindestens einem halben Jahre einhalten.

Um einen solchen Entfettungseffekt zu erreichen, kommt man allerdings nicht immer mit einer milden Entfettungskur aus, sicherlich aber dann, wenn man die milde Entfettungskur mit einer Vermehrung der körperlichen Bewegung paart. Die Vornahme einer intensiven Entfettungskur gibt wiederum meist einen größeren Entfettungseffekt (in 4 Wochen oft 6—10 *kg*).

Gärtner[84] unternimmt, und das Verfahren ist für die Praxis des Sanatoriums durchaus empfehlenswert, eine streng individualisierende Kur in folgender Weise:

Stündliche Gewichtsmessungen eines regelmäßig, d. h. mit einer Frühstücks-, Mittags- und Abendmahlzeit ernährten Menschen ergeben, daß, absolut genommen, das Minimum des täglichen Gewichts unmittelbar vor der Mittagsmahlzeit und das Maximum des Gewichts unmittelbar nach der Mittagsmahlzeit erreicht wird. Erklärlich ist dieser Umstand durch die Tatsache, daß die Ausgaben des Körpers durch die Entleerung der Blase, des Darms durch Wasserverluste (Haut und Atmung) immer wieder durch die kleinen Mahlzeiten (Frühstück und Abendbrot) auf eine mittlere Linie ergänzt werden, und daß erst vor der (großen) Mittagsmahlzeit die Ausgaben größer, also noch nicht gedeckte sind. *Gärtner* fand nun, wenn das Mittagsessen durch Einschränkung der Speisen reduziert wird, daß in eben dem Maße wie das Maximum auch das Minimum des Gewichts heruntergeht; mit anderen Worten, wenn man Frühstück und Abendbrot konstant gibt, dann kann man durch Einschränkung der Mittagsmahlzeit (z. B. um 150 *g* Speise irgend einer Art) das Minimum des Körpergewichts in gleicher Weise reduzieren. Will man also einen Entfettungseffekt von täglich 150 *g* erzielen, so wägt man den Patienten vor und nach dem Mittagessen, schränkt dann um einen bestimmten Wert das Mittagessen (den Wert kann man sich berechnen) ein und sieht, ob das Minimum nun um den gesuchten Wert gesunken ist, um den man den Patienten im Körpergewicht reduzieren will; ist der Reduktionswert nicht erreicht, so zieht man noch mehr Nahrung von der Mittagsmahlzeit ab, ist er überholt, so legt man zu. Dieses Verfahren erscheint in der Tat außerordentlich sinnreich; läßt sich auch gewiß in praxi durchführen, wenn man gewissenhafte Patienten hat, die sehr genaue Kontrolle über ihr Körpergewicht und vor allen Dingen über die Abwägung der Speisen führen und oft genug vom Arzte beraten werden können.

Im allgemeinen muß man sich aber auf gröbere Einstellungen einlassen, wenngleich auch hier zweierlei gefordert werden muß, nämlich erstens, daß der Arzt dem Patienten den Kostzettel mit Gewichtsangaben der einzelnen Speisen genau schriftlich vorschreibt, zweitens, daß sich der Patient die Speisen in tafelfertigem Zustande selbst abwägt und sich alle 8 Tage zu einer be-

stimmten Zeit, am besten unbekleidet, auf die Wage stellt und sein Körpergewicht notiert.

Bei jeder Entfettungskur, ob sie milde oder streng ist, sind folgende Punkte berücksichtigenswert:

1. Die Kost soll voluminös sein; d. h. sie soll den Magenhunger stillen; Hunger tut weh und macht nervös und eine Entfettungskur soll keine Hungerkur sein.

2. Die reine Eiweißmenge der Nahrung darf bei einer Entfettungskur nie unter 100 *g* heruntergehen; am besten hält man sich an die Zahl 120 *g*; d. h. die Zahl der auf Eiweiß entfallenden Calorien darf in der Entfettungsdiät nicht unter 500 liegen.

3. Da Kohlenhydrate den Fetten als Eiweißsparer überlegen sind, so wird bei der Zusammensetzung einer Entfettungskur darauf Rücksicht zu nehmen sein, daß die Kohlenhydrate verhältnismäßig reichlicher vertreten sind als die Fette. Gegen die Zusammensetzung eines Diätzettels aus Eiweiß und Kohlenhydraten ist nichts einzuwenden, dagegen gegen die Zusammensetzung einer Entfettungskur aus Eiweiß und Fett.

Bezüglich des erstgenannten Punktes, daß die Kost voluminös sein soll, müssen wir fordern, daß bei Entfettungskuren diejenigen Nahrungsmittel herangezogen werden, die bei größtem Volumen den kleinsten calorischen Wert besitzen. Bei den eiweißhaltigen Speisen wird man beispielsweise die fetten Fleischsorten, wie Schweinefleisch und Hammelfleisch, zu gunsten der fettärmeren zurücktreten lassen. Weiter wird man die Fische, deren calorischer Wert ein weit geringerer ist als der des Fleisches der Säugetiere, bevorzugen. Man wird ferner, da das gebratene Fleisch stets calorisch hochwertiger ist als das gekochte, nach Möglichkeit das letztere verordnen. Auch unter den Fleischsorten wird man sehr fettreiche a priori vermeiden, z. B. den Gänsebraten, die Zunge, den Speck, ferner den geräucherten Lachs, Aal, Kieler Sprotten, die verschiedenen Wurstsorten u. dgl. m. Alle diese Dinge lassen sich aus der Tabelle leicht übersehen, die wir hier anfügen, und die den Eiweiß-Kohlenhydrat-Fettgehalt sowie den Caloriengehalt der Speisen in tischfertigem Zustande nach *Schwenkenbecher*[85] angibt. Was die vegetabilischen Nahrungsmittel anbelangt, so wird man bei den Entfettungskuren auch wieder diejenigen bevorzugen, die möglichst calorienarm sind, bzw. die schlecht ausgenutzt werden. In dieser Hinsicht ist das Weißbrot bei Entfettungskuren nach Möglichkeit gegenüber den grobgeschroteten Broten hintenanzustellen, deren unverdaulicher Cellulosegehalt ein weit größerer ist, dadurch wird der anscheinend größere Caloriengehalt, beispielsweise für Grahambrot, Pumpernickel und Kommißbrot, für den Menschen wesentlich herabgesetzt. Von den Gemüsen wird man reichlich Gebrauch machen können, da sie sehr calorienarm sind, wie z. B. Spinat, Möhren, Kohlrabi, Spargel, Blumenkohl, Wirsing-, Blaukohl etc. Auch Salate (mit Citrone bereitet) sind ebenso zu bewerten. Das sind dann die eigentlichen Füller des Magens. Auch die gekochten Kartoffeln braucht man bei Entfettungskuren nicht ganz zu vermeiden. Natürlich muß

auch in bezug auf die Zubereitung darauf geachtet werden, daß das Gemüse nur in Salzwasser oder Bouillon gekocht auf die Tafel kommt. Die Leguminosen (Linsen, Erbsen, Bohnen) wird man im ganzen wegen ihres Calorienreichtums zurücktreten lassen. Von Kompotten, bzw. Obst, sind gerade bei Entfettungskuren Äpfel, Aprikosen, Kirschen, Stachelbeeren, Preißelbeeren, Heidelbeeren außerordentlich empfehlenswert, dagegen z. B. Weintrauben wegen ihres reichlichen Zuckergehaltes, vor allen Dingen aber die fettreichen Nüsse zu vermeiden.

Bezüglich des Alkohols stellen wir uns auf den Standpunkt, daß bei alkoholgewöhnten Menschen die völlige Entziehung der Alkoholica während der Entfettungskur nicht ratsam erscheint, daß aber alkoholhaltige Getränke nur in derartigen Mengen verabreicht werden dürfen, daß die Calorienzufuhr in Alkohol nicht über 100 Calorien beträgt. Eine derartige Menge ist beispielsweise in 300 cm^3 Dünnbier, in 200 cm^3 Münchner oder echtem Pilsner Bier, in ca. 150—175 cm^3 Mosel-, Rhein- oder Rotwein enthalten. Im übrigen sind die Einzelheiten, wie schon erwähnt, aus der beiliegenden Tabelle zu ersehen.

Zubereitete Speisen	in 100 *g*			
	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien
Gekochtes Fleisch, mager				
Rindfleisch	36·6	2·8	—	176
Kalbfleisch	26·4	1·1	—	118
Kalbfilet	19·3	2·3	—	100
Hammelfleisch	30·9	4·5	—	168
Schweinefleisch	28·5	6·8	—	180
Huhn	30·7	4·5	—	168
Forelle	18·4	2·4	—	98
Karpfen	17·2	0·8	—	78
Hecht	17·6	0·5	—	77
Kabliau	20·8	0·3	—	88
Schellfisch	22·0	0·3	—	93
Schleie	17·7	0·7	—	79
Steinbutte	21·3	0·7	—	94
Gebratenes Fleisch, mager:				
Roastbeef, Lendenbraten, Beefsteak	25·0	1·9	—	120
Rinderbraten, Schmorbraten	32·1	5·0	—	177
Kalbschnitzel	22·3	1 0	—	101
Kalbsbraten	24·4	3·1	—	149
Hammelkotelette	22·6	4·5	—	134
Hammelbraten	26·1	3·9	—	142
Schweinekotelette	25·6	6·0	—	161
Schweinebraten	31·6	9·1	—	213
Rehbraten	28·2	2·8	2·0	150
Hasenbraten	47·5	1·4	0·2	209
Gänsebraten	22·8	66·4	—	711
Hahnenbraten	32·1	4·4	2·1	181
Geräucherter Schinken, roh, gekocht	25·1	8·1	—	178
Lachsschinken	26·4	3·6	—	141
Geräucherter Speck	—	95·6	—	889
Geräucherte Ochsenzunge	35·2	45·8	—	570
Bückling	21·1	8·5	—	166
Geräucherter Lachs	24·2	11·9	0·4	211
Kieler Sprotten	22·7	15·9	1·0	245
Sardellen, gesalzen	22·3	2·2	—	112

Zubereitete Speisen	in 100 g			
	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien
Mettwurst	19·0	40·8	—	457
Zervelatwurst	23·4	45·9	—	525
Salamiwurst	27·8	48·4	—	564
Schlackwurst	20·3	27·0	—	334
Leberwurst	9·1	14·8	19·3	254
Blutwurst	9·9	8·9	15·8	188
Rührei	9·8	16·7	0·5	197
Eierkuchen	7·3	15·8	26·4	285
Bouillon	0·7	0·6	—	8
Schleimsuppe	0·9	3·0	4·6	50
Brotsuppe	3·9	4·0	19·0	131
Nudelsuppe	0·9	0·1	8·4	39
Reissuppe	0·5	0·6	4·6	27
Graupensuppe	0·7	1·8	6·5	46
Kräutersuppe	1·6	3·0	8·6	70
Soupe à la reine	3·6	4·2	1·7	61
Kartoffelsuppe	1·2	2·0	7·7	55
Milchsuppe	4·2	4·6	10·8	104
Biersuppe . . . . Alkohol 2·8 %	1·2	1·1	13·2	89
Rotweinsuppe . . . . „ 4·5 %	—	—	10·2	73
Mehlbrei	4·9	3·2	3·5	70
Spätzle	7·2	6·0	32·0	216
Semmelpudding	7·3	6·7	36·5	242
Flammri	3·3	3·6	19·3	126
Auflauf	8·7	6·2	15·8	158
Kartäuserklöße	2·7	4·5	15·2	115
Grießbrei	4·5	3·1	21·6	136
Milchreisbrei	1·2	1·0	16·6	82
Mondaminbrei	0·6	4·0	20·9	125
Tapiokabrei mit Milch	0·6	3·2	32·1	164
Erbsenbrei	12·4	0·9	27·4	172
Kartoffelbrei	2·2	6·1	16·4	133
Gekochte Kartoffeln	2·1	0·1	21·0	96
Geröstete Kartoffeln	2·6	9·3	26·2	215
Kartoffelgemüse	1·6	3·6	19·2	118
Kartoffelsalat	1·6	9·2	17·6	164
Möhren	1·1	4·7	7·7	79
Kohlrabigemüse	1·5	7·6	7·5	107
Spargel, gekocht	2·0	0·3	1·3	18
Spargelgemüse ohne Sauce	1·8	0·3	2·6	21
Spargelgemüse mit Sauce	1·4	6·3	4·7	84
Spargelsalat	0·7	1·7	1·0	23
Blumenkohl	2·1	3·9	4·5	63
Wirsing	1·4	4·9	7·3	81
Blaukohl	1·5	5·6	8·1	91
Spinat	3·9	2·4	1·6	45
Spinat für Diabetiker mit entsprechenden Mengen Butter	3·4	25·5	1·0	255
Weißkraut	0·9	5·3	3·8	68
Sauerkraut	0·9	3·7	7·6	69
Rotkraut	0·2	5·8	3·3	68
Blattsalat	1·3	0·2	3·0	20
Grüner Salat	0·7	0·5	2·1	16
Feines Weizenbrot, Brötchen	7·0	0·5	56·6	265
Gröberes Weizenbrot, Wasserweck	6·2	0·4	51·1	239
Feines Schwarzbrot	8·5	1·3	52·5	262
Kommißbrot	7·5	0·5	52·4	250
Pumpernickel	7·6	1·5	45·1	280
Grahambrot	9·0	1·0	50·0	251
Zwieback	8·6	1·0	75·1	352
Kakes	11·0	4·6	73·3	388

Zubereitete Speisen		in 100 g			
		Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien
Biskuit		11·9	7·5	68·7	400
Lebkuchen		4·0	3·6	83·1	340
Honigkuchen		6·6	2·1	75·8	357
Pflaumenkuchen		3·0	3·0	15·0	102
Apfelbrei, Apfelkompott		0·4	—	13·0	54
Stachelbeerenkompott		0·3	—	25·0	100
Heidelbeeren		1·0	1·2	6·0	40
Preißelbeeren		0·5	0·6	3·0	20
Zucker		—	—	100·0	410
Sirup		—	—	55·0	228
Honig		—	—	75·0	304
Himbeersaft		—	—	58·4	239
Marzipan		—	29·5	40·2	439
Bonbons		0·3	0·07	96·6	400
Kakao, entölt		21·5	27·3	34·2	482
Schokolade		6·18	21·0	67·7	498
Bier	Alkohol 2·79 %	—	—	2·6	36
Münchner Bier (Export-)	„ 4·4 „	—	—	4·7	57
Pilsener Bier	„ 4·4 „	—	—	2·0	50
Ale	„ 5·0 „	—	—	2·7	61
Porter	„ 4·9 „	—	—	5·2	74
Mosel-Saar-Ahr-Weißwein	„ 7·6 „	—	—	—	63
Rhein-Meingau-Weißwein	„ 8·2 „	—	—	0·6	68
Französischer Rotwein	„ 7·8 „	—	—	1·0	65
Schaumwein	„ 10·2 „	—	—	12·1	129
Veuve Cliquot	„ 10·5 „	—	—	16·2	149
Tiroler, alter	„ 12·4 „	—	—	10·6	155
Portwein	„ 16·6 „	—	—	5·8	149
Madeira, Marsala, Sherry	„ 15·8 „	—	—	3·2	130
Kognak	„ 42·0 „	—	—	0·7	298
Kirschwasser	„ 41·9 „	—	—	—	293
Rum	„ 54·6 „	—	—	0·2	419
Arrak	„ 46·5 „	—	—	—	326
Absinth	„ 44·0 „	—	—	1·1	315
Kümmel	„ 26·0 „	—	—	28·2	304
Benediktiner	„ 42·4 „	—	—	33·4	440
Chartreuse	„ 35·2 „	—	—	34·0	391
Rohe Nahrungsmittel					
Auster		5·8	1·1	—	50
Hühnerei		12·6	12·1	0·6	166
Eiweiß		12·9	0·3	0·8	58
Eigelb		16·1	31·4	0·5	360
1 Ei = 45 g		5·7	5·5	0·3	75
1 Eigelb = 16 g		2·6	5·0	0·1	58
Kaviar		26·5	14·3	—	241
Kuhmilch		3·0	3·6	4·5	65
Rahm		3·8	22·7	4·2	243
Butter (Rahmbutter)		1·2	86·7	—	811
Gervaiskäse		7·7	49·2	—	489
Fromage de Brie		18·3	27·5	—	331
Camembert		22·2	26·8	—	340
Schweizerkäse		23·7	32·5	5·0	420
Holländer Käse		28·2	27·8	2·5	385
Tilsiter Käse		26·2	26·7	—	356
Roquefort		24·7	31·6	1·7	402
Parmesankäse		41·2	19·5	1·2	355
Mainzer Handkäse		37·3	5·5	—	205
Sauermilch		3·4	3·7	3·5	62
Buttermilch		3·8	1·2	3·4	41
Kefir		3·7	3·2	3·6	66

Nicht tischfertige Speisen	in 100 g			
	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien
Weizenmehl	12·2	0·9	74·7	357
Roggenmehl	11·6	2·1	69·6	352
Gerstenmehl	11·4	1·5	71·2	353
Reismehl	6·9	0·7	78·8	358
Buchweizenmehl	8·9	1·6	74·3	355
Grieß	12·2	0·8	76·1	369
Leguminosemehl (Linsen)	25·5	1·8	57·4	356
Hafergrütze	13·4	5·9	67·0	385
Stärkemehl	1·2	0·1	82·1	342
Makkaroninudeln, roh	11·6	0·6	75·2	361
Leguminosen	24·8	1·8	51·3	329
Kartoffeln	2·1	0·2	21·0	96
Möhren	1·2	0·3	4·2	45
Teltower Rübchen	3·5	0·1	11·3	62
Schwarzwurzeln	—	—	15·0	65
Rettich	1·9	0·1	8·4	43
Meerrettich	2·7	0·4	15·9	80
Radieschen	1·2	0·2	3·8	22
Sellerie	1·5	0·4	11·8	58
Kohlrabi	2·9	0·2	8·2	47
Zwiebel	1·7	0·1	10·8	52
Gurken	1·2	0·1	2·3	15
Kürbis	1·1	0·1	6·5	32
Spargel	1·8	0·3	2·6	20
Grüne Erbsen	6·4	0·5	12·0	80
Grüne Bohnen	2·7	0·1	6·6	39
Blumenkohl	2·5	0·3	4·6	32
Wirsing	3·3	0·7	6·0	45
Rosenkohl	4·8	0·5	6·2	50
Blaukohl (Braun-, Grün-, Winter-)	4·0	0·9	11·6	72
Spinat	3·5	0·6	4·4	38
Weißkraut	1·9	0·2	4·9	30
Sauerkraut	1·5	0·7	2·9	24
Rotkraut	1·8	0·2	5·9	33
Kopfsalat	1·4	0·3	2·2	18
Endiviensalat	1·8	0·1	2·6	19
Petersilie	3·7	0·7	7·4	52
Champignon	37·5	1·5	34·1	307
Trüffel	30·3	2·2	27·4	257
Steinpilz	36·1	1·7	37·3	317
Äpfel	0·4	—	12·0	51
Getrocknete Äpfel	0·3	0·8	59·8	258
Birnen	0·4	—	11·8	50
Zwetschen	0·8	—	11·1	52
Kirschen	0·7	—	12·0	52
Pfirsiche	0·7	—	11·7	50
Aprikosen	0·5	—	11·0	47
Apfelsinen	0·7	—	5·5	26
Weintrauben	0·6	—	16·3	69
Rosinen	2·4	0·6	62·0	270
Erdbeeren	0·5	—	7·7	34
Himbeeren	0·4	—	4·5	20
Heidelbeeren	0·8	—	5·9	27
Preißelberen	0·1	—	1·5	16
Stachelbeeren	0·5	—	8·4	36
Johannisbeeren	0·5	—	7·3	32
Mandeln, süß	23·5	53·0	7·8	610
Kastanien	10·8	2·9	73·0	370
Walnüsse	15·8	57·4	13·0	652
Haselnüsse	17·4	62·6	7·2	683

Wenn wir von diesen Gesichtspunkten aus an die Komposition der Entfettungskur herangehen, dann müssen wir noch betonen, daß jede Entfettungskur nicht schematisch, sondern individuell aufgestellt werden soll, daß sie sich gewissermaßen eng an die bisherige Lebensweise anschließen soll, und daß sie nach den Gesichtspunkten berechnet werden soll, die wir hier für die milde, bzw. intensive Entfettungskur aufstellen.

Als **milde** Entfettungskuren sehen wir Entfettungskuren an, bei denen die Calorienzufuhr um $^1/_4$ bis $^1/_3$ hinter der notwendigen Calorienzufuhr zurückbleibt. Berechnet auf das Normalindividuum (vgl. S. 297) würde mithin

für 80 *kg*	Normalgewicht	die	Calorienzufuhr	1600—2100
„ 75 „	„	„	„	1500—2000
„ 70 „	„	„	„	1400—1900
„ 65 „	„	„	„	1300—1800
„ 60 „	„	„	„	1200—1700
„ 55 „	„	„	„	1100—1600

zu betragen haben.

Es sind das, wie gesagt, auch nur approximative Zahlen. Die Einstellung des Individuums erfordert, daß man den Effekt der Entfettungskur an dem Individuum innerhalb der ersten 8—14 Tage prüft, um danach die definitive Einstellung (durch Zulagen oder Abstreichungen) eintreten zu lassen. Im allgemeinen wird man bei der milden Entfettungskur pro Monat nicht mehr als 3—4 *kg* Gewichtsabnahme erzielen, doch ist, wie schon bemerkt, der Gewichtsverlust leicht weiter zu steigern, wenn man das Maß der körperlichen Bewegung steigert.

Um nun ein Beispiel zu geben, wollen wir hier eine Kost anführen, die etwa bei einem 90 *kg* schweren Fettleibigen mit ca. 170 *cm* Körpergröße, dessen Normalgewicht mit 70 *kg* zu berechnen ist, und bei dem durch Herabsetzung der Kost auf $^1/_3$ des Normalwertes ein milder Entfettungseffekt erzielt werden soll.

Berechnung: erforderliche Calorienzufuhr bei leichter Arbeit 70 × 35 Calorien = 2450 Calorien, Herabsetzung um ca. $^1/_3$ = 1600.

Aufstellung der Kost im allgemeinen:

	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrat	Calorien
200 *g* Schwarzbrot	18 *g*	—	100 *g*	500
200 „ Fleisch	40 „	—	—	280
150 „ Fisch	30 „	—	—	120
100 „ Kartoffeln	2 „	—	—	100
2 Eier	12 „	12·1 *g*	—	150
20 *g* Butter	—	17 „	—	150
30 „ Käse (Tilsiter, Holländer, Schweizer)	8 „	—	—	120
200 „ Gemüse	5 „	—	—	200
	115 *g*			1620

Diese Kost ist dann über den Tag zu verteilen; auf den Mittag muß das größte Volumen der Nahrung entfallen, das kleinere auf den Abend. Zum ersten Frühstück genügen ca. 60—100 *g* Brot mit wenig kaltem Fleisch. Der Kaffee als Getränk ist nicht mit angeführt. Soll er gesüßt sein, so verwende man Saccharin, andernfalls tausche man den Zucker gegen den Käse (1 Stück Zucker wiegt 5 *g*), 30 *g* Käse entsprechen calorisch ca. 30 *g* Zucker. Man kann den Käse auch durch ca. 200 *g* Äpfel, Aprikosen, Kirschen, Erdbeeren, Himbeeren etc. ersetzen. Statt der Eier kann man auch 250 cm^3 Milch verabreichen, kurz man kann diese Kost vielfach individualisieren. Auf die einzelnen Mahlzeiten berechnet, ist sie dabei voluminös. Bezüglich des Volumens der Kost können wir sagen, daß eine Kost hinreichend voluminös ist, wenn das Gesamtgewicht einschließlich der Suppe, aber ausschließlich der Getränke (Kaffee) morgens 100—200 *g*, mittags 600—700 *g* und abends ca. 200 bis 300 *g* beträgt. Auf diese Gewichtszahlen achte man ganz besonders zur Beurteilung und Bewertung des Sättigungsgefühls.

Zur Komposition einer Entfettungsdiät erscheint auch das *Umber*sche[86] Schema ganz zweckmäßig.

		N	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien
Morgens	200 cm^3 Kaffee oder Tee	0·1	—	—	—	—
	20 „ Milch	0·1	0·6	0·7	0·9	13
	50 *g* Simonsbrot oder Schrotbrot	0·5	3·0	0·25	25·0	117
	30 „ Weißbrot (Semmel)	0·3	2·1	0·14	17·0	80
Vormittags	100 *g* Obst	—	0·36	—	12·0	51
Mittags	200 *g* Fleisch, gebacken	8·4	52·8	4·0	—	254
	200 „ Gemüse, in Salzwasser gekocht	0·6	4·0	—	10·0	58
	80 *g* Obst	—	0·28	—	9·6	41
Nachmittags	150 cm^3 Kaffee	0·07	—	—	—	—
	20 „ Milch	0·1	0·6	0·7	0·9	13
Abends	100 *g* Fleisch	4·2	26·4	2·0	—	127
	100 „ Gemüse	0·3	2·0	—	5·0	29
	20 „ Simonsbrot	0·2	1·2	0·1	10·0	47
	200 cm^3 Tee	0·1	—	—	—	—
Vor dem Schlafen	100 *g* Obst	—	0·36	—	12·0	51
	Summe	14·97	93·70	7·89	102·4	881

Dieses Kostgericht, das fast 100 *g* Eiweiß darbietet und das den Rest der Calorien fast nur durch Kohlenhydrate deckt, die ja die besten Eiweißsparer

sind, läßt sich nun nach Belieben erweitern, u. zw. nach dem Geschmacke des Patienten: „Dem einen wird man durch Zulage von 25 *g* Butter eine Freude machen, einem anderen durch 400 *g* Obst, einem dritten durch 150 *g* Fleisch, einem vierten durch 300 *g* Milch, einem fünften durch 50 *g* Zucker, einem sechsten durch 200 *g* Kartoffeln, ohne deshalb eine Gesamtcalorienzufuhr von 1100 Calorien zu überschreiten. Für den praktischen Gebrauch hat *Umber* die Zulagen so nach Calorien geordnet, daß eine Zulage = 100 Calorien entspricht. Soll also ein Patient auf 1080 Calorien eingestellt werden, so darf er sich zu dem Kostgericht 2 Zulagen nach Wunsch aussuchen. Das Verfahren ist, ähnlich wie beim Diabetes, nach Kohlenhydratäquivalenten. Es sei hier die kleine Tabelle von *Umber,* die sich jeder selbst beliebig erweitern kann, angeführt.

1 Calorienzulage = 100 Calorien sind enthalten in:

80·0 *g*	Roastbeef
200·0 „	Austern
40·0 „	Weißbrot, Grahambrot, Schwarzbrot
30·0 „	Zwieback
12·5 „	Butter
20·0 „	Schweizer- oder Holländerkäse
25·0 „	Zucker
100·0 „	Kartoffeln
30·0 „	Reis, Buchweizen, Linsen, Bohnen
20·0 „	Hafermehl oder Weizenmehl
200·0 „	Äpfel
150·0 „	Äpfelbrei
500·0 „	Preißelbeeren
150·0 „	Milch
150·0 „	Wein

Intensive Entfettungskuren.

Als intensive Entfettungskuren bezeichnen wir solche, bei denen die Calorienzufuhr auf zirka die Hälfte der erforderlichen Calorien herabgedrückt ist.

Also für

80 *kg*	Normalgewicht	= 1200—1600	Calorien
75 „	„	= 1100—1500	„
70 „	„	= 1050—1400	„
65 „	„	= 1000—1300	„
60 „	„	= 900—1200	„
55 „	„	= 850—1100	„

Die Komposition einer solchen Entfettungskur ist leicht; cf. z. B. das *Umber*sche Schema. In erster Linie muß das Eiweißminimum von 100 bis 120 Calorien gedeckt und genügend auf die Kohlenhydrate geachtet werden.

In der Literatur[87] finden sich eine Reihe von Schemen zur intensiven Entfettung als Entfettungskuren niedergelegt, die zu der Zeit, wo die Entfettung noch in rein empirischen Bahnen sich bewegte, wo also die Kost nicht nach calorischen Gesichtspunkten ausgewählt wurde, ihre Berechtigung hatten. Heute erscheinen diese Kuren mehr minder überflüssig. Jeder geschulte Arzt wird sich ohneweiters eine Entfettungskur nach den obigen Prinzipien zurechtmachen können, ohne daß er sich engherzig an ein Schema kettet. Mehr der historischen Gerechtigkeit wegen und wegen der Bedeutung, die diese Kuren früher z. T. hatten (so z. B. die *Banting*sche), seien sie hier noch aufgeführt. Die *Banting-Harvey*sche wie die *Örtel*sche Kur geben größere Mengen Eiweiß (150 bis 170), die *Ebstein*sche hält sich weit unter der Eiweißzufuhr von 120 *g*.

*Banting-Harvey*sche Kur. Frühstück: 120—150 *g* Rindfleisch oder Hammelfleisch, Nieren, gebratener Fisch, Schinken oder irgend ein kaltes Fleisch (Schweinefleisch absolut verboten), eine große Tasse Tee ohne Milch und Zucker, etwas Zwieback oder 30 *g* geröstetes Brot ohne Butter (in Summa 150—180 *g* feste und 240 *g* flüssige Nahrung).

Mittagessen: 150—180 *g* Fisch (kein Lachs) oder Fleisch (kein Schweinefleisch) oder irgend ein Geflügel oder Wild, irgend ein Gemüse (keine Kartoffeln), 30 *g* geröstetes Brot oder Kompott, 2—3 Gläser Rotwein (Champagner, Portwein oder Bier verboten), in Summa je 240 *g* Flüssigkeit und Festes.

Nachmittags: 1 Tasse Tee (ohne Milch und Zucker), 60—90 *g* Obst, 1—2 große Zwiebacke (in Summa 90 *g* Festes und 240 *g* Flüssiges).

Abendessen: 90—120 *g* Fleisch oder Fisch, wie mittags, und 1—2 Glas Rotwein (in Summa 90—120 *g* Festes und 180 *g* Flüssiges). Als Schlaftrunk eventuell eine Portion Grog (von Rotwein oder Rum ohne Zucker) oder 1—2 Glas Rotwein. In dieser Diätform sind enthalten 130—154 *g* Eiweiß in Gestalt von Fleisch, 75 *g* Alkohol und 50 *g* Kohlenhydrate. (*Örtel* berechnet die Ernährung zu 172 *g* Eiweiß, 8 *g* Fett und 81 *g* Kohlenhydrate, insgesamt ca. 1100 Calorien.)

Ebsteins Kur gibt die Fette zu, schränkt aber das Eiweiß ein.

1. Frühstück (im Sommer um 6—6½ Uhr): 1 große Tasse — ca. 250 *g* — schwarzen Tee ohne Milch und ohne Zucker, 50 *g* Brot, geröstet, mit 20 oder 30 *g* Butter.

2. Mittagessen (2—2½ Uhr): Fleischbrühe (häufig mit Knochenmark in konsistenter Form oder mit Ei oder einer anderen entsprechenden Einlage), 120—180 *g* gekochtes oder gebratenes Fleisch, mit Vorliebe, soweit bekömmlich, fettere Fleischsorten, Gemüse, auch Pürre von Leguminosen). Nach Tisch frisches Obst (Erdbeeren, Kirschen hauptsächlich Äpfel). Als Kompott Apfelbrei u. s. w. ohne Zuckerzusatz. Salate. Als Getränke 2—3 Glas leichten Weißwein.

Bald nach Tisch: 1 große Tasse (250 *g*) schwarzen Tee ohne Zucker.

3. Abendessen (7½—8 Uhr): 1 Tasse Tee, ein Ei oder etwas Braten oder Schinken mit dem Fett, Wurst, Fisch: im ganzen an Fleisch 75—80 *g*, ca. 30 *g* Weißbrot, dem Fettgehalt des Fleisches entsprechend mehr oder weniger Butter, etwas Käse und frisches, gedörrtes und gekochtes Obst.

In der *Ebstein*schen Vorschrift sind 60—100 *g* Fett, 80—100 *g* Brot und 215—275 *g* Fleisch (etwa 50 *g* Eiweiß) enthalten, insgesamt ca. 1100—1400 Calorien. Die Kost führt leicht zu Dyspepsie, ferner ist dabei das Hungergefühl für starke Esser recht empfindlich.

Die *Örtel*sche Kur.

Morgens: 120 *g* Kaffee mit 30 *g* Milch, 5 *g* Zucker und 35 *g* Weißbrot.

Vormittags: 100 *g* Pfälzer Wein, Bouillon oder Wasser oder 50 *g* Portwein, 50 *g* kaltes Fleisch und 20 *g* Roggenbrot.

Mittags: 250 *g* Pfälzer Wein, 150—200 *g* gebratenes Ochsenfleisch (oder 100 *g* Fisch und bis 200 *g* Rindfleisch), 50 *g* Salat oder Gemüse (Kohl), 100 *g* Mehlspeise, 25 *g* Brot, 100 *g* Obst.

Nachmittags: Kaffee u. s. w., wie morgens.

Abends: 250 *g* Pfälzer Wein oder Wasser, 12 *g* Kaviar (oder Sprotten 16 *g*, Lachs 18 *g* oder zwei weiche Eier = 90 *g*), 150 *g* Wildbret, 15 *g* Käse, 20 *g* Roggenbrot, 100 *g* Obst.

Der Speisezettel enthält: 160 *g* Eiweiß, 42·5 *g* Fett, 117·5 *g* Kohlenhydrate und 1414 *g* Wasser.

Hier wird also mehr Eiweiß in der Nahrung geboten als bei *Ebstein*, der Kohlenhydrat- und Fettgehalt hält sich in der Mitte zwischen *Banting* und *Ebstein*. Caloriengehalt ca. 1300—1400. Bei *Örtel* kommt es vor allem auf die Entziehung von Wasser zur Schonung des Kreislaufes an; so beschränkt er das Wasser auf das Minimum von 973, das Maximum auf 1414 *g*.

Außer diesen Kuren seien noch einige andere genannt, so die *Schweninger*sche Kur.

7 Uhr ein Hammelkotelett mit einem Stück Brot, so groß wie der Handteller, ohne Butter. 8 Uhr 1 Tasse Tee mit Zucker. 10½ Uhr ein halbes, mit Fleisch oder Fisch belegtes Brötchen. 1 Uhr Fleisch, grüne Gemüse, Eier, Käse, Früchte, 2 Glas Weißwein. 4 Uhr Tee mit Zucker. 7 Uhr Weißbrot mit Käse. 9 Uhr kaltes Fleisch, Eier, Salat, 2 Glas Weißwein.

Ferner die Kartoffelkur von *O. Rosenfeld*[88], die im Prinzip darin besteht, daß dem Patienten große Mengen kalten Wassers (2 *l* von 10° C) als Getränk zugeführt werden, daß das Fett verboten wird und daß eine calorienarme, kohlenhydratreiche Kost, in specie die Kartoffel (800—1200 *g*) in fettfrei zubereitetem Zustande dargereicht wird neben etwa 200 *g* Fleisch (fettfrei) und wenig Käse und Obst, gleichzeitig unter Anempfehlung von Bettruhe.

Wir geben den *Rosenfeld*schen Speisezettel hier wieder.

1. Frühstück: Tee mit Saccharin, 30—40 *g* Semmel, eventuell Marmelade oder ähnliches.

2. Frühstück: 10 *g* Käse, Wasser.

3. Frühstück: 100 *g* Äpfel, Wasser.

Mittags: 2 Glas Wasser, 1—2 Teller abgefettete Brühe mit Kartoffeln und Suppenkräutern, Fleisch, gekocht oder geröstet. Fette Fleischarten ausgeschlossen. Gemüse; Karoffeln, Rettich, Salat (auch Kartoffelsalat) ohne Öl.

Nachmittags Tee mit Saccharin, später 6 Backpflaumen, Wasser, später 100 *g* Äpfel.

Abends: 2 Eier und Kartoffelsalat oder geröstetes Fleisch und Gemüse u. s. w.

Vegetarische Entfettungskuren.

Zu den intensiven Entfettungskuren kann man im großen ganzen auch die vegetarischen Kuren rechnen; gewiß ist es ja nicht allzu schwer, durch Hinzufügung reichlicher Mengen Fett, durch Verabreichung von reichlichen Mengen der sehr fetthaltigen Nüsse etc. den Caloriengehalt der vegetarischen Nahrung höher zu gestalten, aber im allgemeinen bleibt der Caloriengehalt der vegetarischen Diät schon wegen des großen Volumens der Kost ein niedriger. Jede rein vegetarische Entfettungsdiät leidet an einem Grundfehler: sie ist zu eiweißarm (man kommt auf Eiweißmengen von 30—50 *g*), wenngleich sie auf der anderen Seite wieder große Vorteile aufweist; daß sie nämlich reichlich Kohlenhydrate enthält, sehr voluminös ist und darum gut sättigt, zudem durch ihren Schlackenreichtum ein gutes Mittel zur Behandlung der chronischen Obstipation darstellt. Aber nicht jeder Darm vermag die vegetarische Diät selbst nur einige Wochen lang zu ertragen, und wir sahen, namentlich bei Neigung zu Gärungsdyspepsien, recht erhebliche Darmstörungen.

In den meisten Fällen wird die rein vegetarische Diät als Entfettungskur durch Einfügung von Milch und Milchpräparaten zur lactovegetabilischen Diät erweitert. Einer derartigen Diät darf man zu Entfettungskuren ohneweiters das Wort reden.

Albu[89] hat sich in letzter Zeit eingehend mit der vegetarischen Diät beschäftigt und sie empfohlen.

Wir geben im folgenden das Beispiel eines Kosttages nach *Albu* wieder.

	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien	
Frühstück:					
Tee mit Saccharin	—	—	—	—	448·8
50 *g* Simonsbrot	4·0	0·5	25·0	121·0	
10 „ Butter	—	8·8	—	74·4	
500 „ Äpfel	1·8	—	60·0	253·4	
Mittag:					
Bouillon mit 1 Ei	5·9	5·4	—	75·0	837·1
200 *g* Spinat	7·8	11·4	11·2	183·8	
100 „ geröstete Kartoffeln	1·9	3·3	21·0	124·6	
200 „ Äpfelkompott	0·6	—	26·0	108·9	
1/2 Pfund Weintrauben	3·0	—	81·0	344·8	
Abendbrot:					
1 Pfund Spargel	10·0	1·5	6·5	81·9	480·1
20 *g* Butter	—	16·0	—	148·8	
60 „ Simonsbrot	4·8	0·6	30·0	147·6	
200 „ Pfirsiche	1·3	—	23·4	101·8	
Summe	41·1	46·7	284·1	1766·0	

Albu empfiehlt, für seine vegetarischen Entfettungskuren im allgemeinen 1500—2000 Calorien zu verabreichen, statt der intensiven Entziehungskur. Er befürwortet eine mehrmonatige Kur, beispielsweise eine Entfettungskur, bei der in 4 Monaten 20 Pfund verloren gehen; eine solche Kur sei vorzuziehen einer intensiven Entfettungskur, bei der es innerhalb 4 Wochen zu einer Gewichtsabnahme von 10 Pfund kommt. Allerdings kommt *Albu* in seinem Aufsatz der Therapie der Gegenwart an anderer Stelle wieder zu einer merkwürdigen Einschränkung: „Die rein vegetarische Ernährung habe ich nie länger als 4—6 Wochen ausgedehnt, dann gestatte ich kleine Fleischportionen, 150 bis 200 *g* gekochtes mageres Rind- oder Kalbfleisch dreimal wöchentlich, später täglich einmal. Dabei gelangt die Körpergewichtsabnahme meist bald zum Stillstand, aber es tritt auch keine Zunahme ein, solange die Patienten keine wesentlichen quantitativen oder qualitativen Änderungen ihrer Ernährung vornehmen.“

Wir würden jedenfalls nicht ohne strikt indizierten Grund zur Vornahme einer vegetarischen Entfettungskur raten, selbst für den Fall, daß sie wirklich unschädlich sei.

Schließlich möchten wir noch vor allzu intensiven Entfettungskuren in der Form der *Karell*schen Milchkur oder der *Bouchard*schen Milchkur (die Patienten sollen 20 Tage von 1250 *g* Milch und 5 Eiern, verteilt auf 5 Mahlzeiten, leben) abraten. Die Entfettungskur nach *Moritz* mittels der Zufuhr von $1\frac{1}{2}$—2 *l* Milch pro die stellt bereits demgegenüber eine mildere Form der Entfettung dar; *Moritz*[90] geht von der Erwägung aus, daß 1 *l* Vollmilch ca. 650 Calorien liefert, und daß man anderseits als Normalgewicht eines erwachsenen Menschen so viel Kilogramm als sein Körpergewicht über 100 beträgt, annehmen kann; er nimmt ferner an, daß bei einem Fettsüchtigen ein Entfettungseffekt eintritt, wenn man ihm 16—17 Calorien pro 1 *kg* Normalkörpergewicht (berechnet nach der Länge der Fettsüchtigen in Zentimeter über 100) zuführt. Dabei kommt er zu folgender einfacher Rechnung: 25 cm^3 Milch repräsentieren die Calorienmenge von ca. 16·2, d. i. die obige Calorienmenge, bei der ein Entfettungseffekt zu erwarten steht. Ist ein Fettsüchtiger 180 *cm* groß, so beträgt die notwendige Menge Milch $= \frac{80 \times 100}{4} cm^3 = 2\ l$ Milch. Will man statt mit 16 Calorien mit 17 oder 18 beginnen, so legt man noch 100 oder 200 cm^3 dazu. Ist die Gewichtsabnahme zu rasch oder umgekehrt zu gering, so erhöht oder erniedrigt man etwas das Milchquantum. *Moritz* läßt die Milch in der Regel in 5 Portionen trinken, bei 2 *l* Aufnahme, z. B. $\frac{1}{2}$8 Uhr $\frac{1}{2}$ *l*, 10 Uhr $\frac{1}{4}$ *l*, 1 Uhr $\frac{1}{2}$ *l*, 4 Uhr $\frac{1}{4}$ *l*, 7 Uhr $\frac{1}{2}$ *l*. Die eine oder andere Portion kann auch als saure Milch genossen werden. Bei guter Milchquelle und erwachsenen Personen kann auch rohe Milch erlaubt werden, im allgemeinen ist gekochte vorzuziehen. Die Milch wird kalt oder warm, je nach dem Geschmacke des Kranken genommen. Besteht bei den kleinen Mengen Milch ($1\frac{1}{4}$—$1\frac{1}{2}$ *l*) noch Durst, so läßt *Moritz* noch bis $\frac{3}{4}$, resp. $\frac{1}{2}$ *l*

Wasser trinken, resp. die Milch mit diesen Mengen verdünnen, so daß im ganzen die Flüssigkeitsaufnahme auf 2 *l* kommt.

Der Vorzug, den diese modifizierte *Karell*sche Kur hat, liegt lediglich in der Einfachheit ihrer praktischen Durchführung. Während sonst dem Praktiker die Calorienberechnung für den Fettsüchtigen einigermaßen Schwierigkeiten macht, ist hier die Rechnung auf das Einfachste gestellt. Nur hat diese Art der Entfettung viele Nachteile: 1. ist die Kost sehr eintönig, reizlos; 2. nur flüssig; 3. ist der Eiweißgehalt relativ niedrig. Im allgemeinen soll man bei einer Entfettung nur ungern unter das Maß von etwa 120—100 *g* Eiweiß heruntergehen. 1 *l* Milch enthält aber nur 35 *g* Eiweiß, 45 *g* Zucker, 35 *g* Fett im Liter, so daß bei einer täglichen Zufuhr von 2 *l* Milch nur 70 *g* Eiweiß zugeführt wird, zudem ist der Kohlenhydratanteil in der Milch dynamisch relativ gering gegenüber dem Fettanteil (wie 1:1·7), so daß man auch nicht gerade eine besondere eiweißsparende Wirkung der Kohlenhydrate in der Milch annehmen kann. Alle diese Momente führen uns dazu, diese Milchkur nur als Notbehelf einer Entfettungskur anzusehen und sie nur bei besonderen Umständen (relativ) indiziert sein zu lassen, nämlich dann, wenn die Entfettung bei Nieren- oder Herzkranken notwendig wird. Das gleiche leistet indessen auch hier eine sog. kochsalzfreie (eventuell Trocken-) Diät, die auf einen niedrigen Caloriengehalt (16—20 Calorien pro 1 *kg* Körpergewicht) eingestellt ist.

Was kann man mit einer intensiven Entfettungskur erreichen und wie lange ist sie durchführbar?

Die Erfahrung lehrt, daß man mit einer etwa 4—5 Wochen lang durchgeführten intensiven Entfettungskur, die dem Fettsüchtigen 1000 bis 1200 Calorien anbietet, innerhalb dieser Zeit Gewichtsverluste von 10—12 *kg* erzielt. Würde man den Verlust berechnen, der aus dem Defizit der verabreichten Kost gegenüber dem Nahrungsbedarf an Fettgewebe entstehen muß, so würden wir bei einem Fettsüchtigen, dessen Calorienbedarf sich etwa zu 2500 Calorien berechnen läßt, nur eine tägliche Einschmelzung von 110 bis 120 *g* Fett erwarten. Das wäre innerhalb 4 Wochen nur ein Fettverlust von 3 *kg*. Es bleibt also nur die Annahme, daß die fehlenden 6—7 *kg* auf Wasserverluste zurückzuführen sind. In der Tat stapelt der Fettleibige große Wassermengen in sich auf, und jede intensive oder mildere Entfettungskur geht mit besonders großen Wasserverlusten in den ersten Tagen einher. Deswegen erscheint es auch nach *v. Noordens* Beispiel als sehr zweckmäßig, eine Hungerkur mit einem Hungertag einzuleiten. Man erzielt dadurch schon am 1. Tage Gewichtsverluste von 3—4 Pfund, die zu 75% auf Wasserverluste zurückzuführen sind. Die Anhäufung von Wasser im Organismus empfindet der Fettsüchtige selbst, einmal aus der Neigung zum Schwitzen, das allerdings wärmeregulatorisch für den Fettsüchtigen eine große Bedeutung hat, sodann daraus, daß die meisten Fettleibigen nach starkem Schweißausbruche sich weit wohler und leistungsfähiger fühlen. Erfahrungsgemäß suchen daher auch

Fettsüchtige mit Vorliebe römische Bäder, d. h. Schwitzbäder auf, um sich hier durch Abgabe von Schweiß um mehrere Kilo zu entlasten. Wenn nicht die Gefahr für das Herz bei einer solchen Schwitzkur eine so große wäre, wäre es auch ganz ratsam, den Beginn der Entfettungskur mit einer Schwitzkur einzuleiten. Auch die *Schroth*sche Trockenkur, noch dazu, wenn sie mit gewissen Wärmeprozeduren verbunden wird, führt zu einer starken Wasserabgabe. Wir halten uns indessen nach unseren Erfahrungen nicht für berechtigt, sie Fettsüchtigen zu empfehlen, da man lediglich durch die Diät erhebliche Wasserverluste, wie die Gewichtsabnahme zeigen kann, bei den Fettsüchtigen erzielt.

Beschränkung der Wasserzufuhr.

Es ist, um starke Wasserabnahme zu erzielen, nicht nötig, starke Beschränkungen der Flüssigkeitszufuhr bei Fettleibigen aufzuerlegen. Ja die Beschränkung der Kost allein genügt oft bei Fettleibigen zur Herabsetzung des Durstes trotz größerer Wasserverluste, und wir würden empfehlen, als obere Grenze der Flüssigkeitszufuhr in Getränken 1—1½ *l* Flüssigkeit pro Tag zu gestatten. Ein gutes Mittel, um den Flüssigkeitsverlust zu vergrößern, ist die Verminderung der Salzzufuhr in der Kost. Bei plethorischen Fettleibigen haben wir sehr oft neben dem Verbot der Gewürze eine Beschränkung der Kochsalzmengen in der Speise auf ca. 5—6 *g* eintreten lassen, wodurch keineswegs etwa die Speisen an Geschmack verlieren. Es sei das auch als ein Mittel zu empfehlen, den Durst bei fettleibigen Patienten einzuschränken. Über den Alkohol haben wir schon oben, S. 369, gesprochen. Er erscheint uns nur da bei Entziehungskuren angebracht, wo die Gewohnheit des Alkoholtrinkens vorhanden ist und die völlige Entziehung nicht ohne Bedenken ist, sodann bei gewissen anämischen Formen der Fettleibigkeit. Wir müssen aber betonen, daß gerade der Alkohol die Neigung zur Wasserretention befördert und daß häufig erst nach Absetzen des Alkohols die Möglichkeit einer stärkeren Wasserausschwemmung des Organismus gegeben ist.

Einschaltung von Fasttagen oder Tagen mit starker Beschränkung der Kost.

Ihre Empfehlung geht von *Boas*[91] aus, um bei einem eventuellen Stillstande des Erfolges wiederum einen Gewichtsverlust einzuleiten. *Boas* gestattet an einem solchen Tage nur Tee mit Saccharin, 100 *g* Grahambrot, einen Teller fettfreier Bouillon, 2—3 Eiweiß, hartgekocht, einige Äpfel. *v. Noorden*[92] verfährt noch strenger: er gibt nur Tee mit Citrone, fettfreie Bouillon und Mineralwasser nach Belieben. Der Gewichtssturz beträgt 700—800 *g*, im Beginne einer Entfettungskur 1½—2 *kg* (*v. Noorden* rät, eine Entfettungskur so zu beginnen). Bei Herzschwächezuständen an diesem Tage Bettruhe.

Römheld[93] empfiehlt 2 Milchtage in der Woche; wir selbst möchten statt dessen bei Personen, die Neigung zur Korpulenz haben, 2 Gemüsetage (fettarm!) empfehlen (Tee, Spinat, Spargel, Pilze, Fruchtsuppe, mit Saccharin gesüßtes Kompott, wenig Kartoffeln).

Übrigens hat *v. Noorden* neuerdings Obsttage empfohlen, und in dieser Beziehung besonders auf die Bananen hingewiesen, die den Appetit gut stillen (100 *g* Bananen repräsentieren 80 *g* Calorien[93a]).

Mineralwasserkuren.

Sehr beliebt sind die Trinkkuren als Mittel zur Entfettung beim Publikum. Eine Kur in Marienbad, Homburg, Kissingen etc. erscheint in der wohlhabenden Klientel dem Fettleibigen ein striktes Erfordernis einer Entfettungskur. Analysiert man die Wirkung der Glaubersalzwässer, so kommt man zu dem Resultat, daß ihre Wirkung sich auf folgende Dinge erstreckt:

1. Mechanische Reinigung des Darms bei mehrwöchigem Gebrauch ohne Reizwirkung. Gleichzeitig starke Durchblutung des Darms, die zur Änderung der Blutverteilung führt.
2. Eine geringe Erhöhung des Umsatzes in den ersten Stunden nach der Aufnahme des Wassers in den Darm.
3. Eine geringe Verschlechterung der Nahrungsausnützung.
4. Verminderung der Darmfäulnis.

(Cf. hierzu die zusammenfassende Arbeit von *Schütz*[94] in den Ergebnissen der inneren Medizin.)

Berechnet man die Größe dieser Faktoren zusammen energetisch, so kommt man zu dem Schluß, daß der Verlust an Calorien für den Körper durch eine solche Glaubersalzabführkur nur 100 Calorien und kaum mehr pro 24 Stunden beträgt. Vom calorischen Standpunkt sind also hinsichtlich eines Entfettungseffektes die Mineralwassertrinkkuren als wenig wirksam zu bezeichnen; und doch haben sie eine große Bedeutung für bestimmte Formen der Fettsucht, das sind diejenigen Fälle, die wir als „Plethora abdominalis" bezeichnen. Hier handelt es sich gewöhnlich um eine passive Hyperämie der Darmgefäße mit Obstipation, Meteorismus und Hochstand des Zwerchfells, (oft nur leicht) erhöhten Blutdruck infolge (beginnender) Splanchnicussklerose. In diesen Fällen ist durch die Kombination einer Entfettungskur mit einer Mineralwasserkur zusammen ein günstiger Effekt in bezug auf das allgemeine Wohlbefinden, die Abnahme des Blutdrucks, Besserung des Darms und Körpergewichtsverlust zu erzielen. Ein weiteres Geheimnis der nüchtern getrunkenen Brunnen liegt weiter darin, daß sie den Appetit benehmen.

Als Mineralkuren kommen in solchen Fällen in Betracht die glaubersalzreichen CO_2-haltigen kalten Quellen (Marienbad, Karlsbad, Neuenahr, Tarasp, Mergentheim) sowie die Kochsalzquellen (Kissingen, Homburg, Wiesbaden, Vichy), ferner die bittersalzhaltigen Quellen (Apenta, Hunyadi u. a.). Die Dauer der Kur soll sich auf 4—5 Wochen erstrecken und der Patient unter ärztlicher Aufsicht stehen. Vor allen Dingen ist zu beachten, daß durch die Bitterwässer etc. nicht eine Überanstrengung des Darms bewirkt wird, die in einen Darmkatarrh ausartet. Mehr als 2—3 breiig weiche Stühle (vor allem keine wässerigen Durchfälle) sollen durch das Mineralwasser nicht bewirkt werden.

Steigerung des Umsatzes durch körperliche Bewegung.

Über die umsatzsteigernde Wirkung der Muskelarbeit ist schon des näheren auf S. 309 berichtet worden. Wir haben auch schon erwähnt, daß körperliche Arbeit, natürlich in denjenigen Grenzen betrieben, die dem Fettleibigen zweckdienlich sind, d. h. vor allen Dingen das Herz nicht überlasten, die beste Hilfe für eine Entfettungskur ist. Es erscheint vielleicht paradox, wenn *Rosenfeld* für eine Entfettungskur auch die Bettruhe empfiehlt, doch müssen wir ihm (wie es auch *v. Noorden* tut) für diejenigen Fälle recht geben, in denen die Energielosigkeit des Patienten und die Eßsucht eine derartig große ist, daß nur durch Bettruhe allein zunächst eine Herabsetzung des Appetits und dadurch die Durchführung der Entfettungskur für die erste Zeit (vielleicht eine Woche) möglich wird. Auch in einem solchen Falle pflegt sich aber dann stets ein gewisses Bedürfnis zur Muskeltätigkeit einzustellen, umsomehr, da die Müdigkeit, die manche hochgradig Fettsüchtigen aufweisen, schon nach der ersten Woche, d. h. sobald ein deutlicher Entfettungseffekt eingetreten ist, zu schwinden beginnt (später tritt sogar oft Schlaflosigkeit ein).

Was nun die Art der Muskeltätigkeit anbetrifft, die dem Fettleibigen während einer Entfettungskur angepaßt ist, so erscheint als die zweckmäßigste die kurmäßige **Gehübung.** Sie ist ganz besonders von *Örtel*[90] ausgebildet worden. Da aber das Gehen in flacher Ebene für die Muskulatur keine sehr große Anstrengung bedeutet, demgegenüber aber das Steigen den Umsatz (durch die Belastung der Muskulatur und des Herzens) weit mehr (10fach und mehr) steigert, so hat *Örtel* die Kuren, bei denen das Gehen zu einem heilsamen Faktor ausgebildet ist, zu **Steigkuren** erweitert. *Örtel* empfiehlt Spaziergänge auf flach ansteigendem Wege (Steigung bis zu 20°) und fordert Gehübungen während 4—5 Stunden am Tage. Zur Kräftigung des Herzens soll das Gehen langsam geschehen, dabei tief ein- und ausgeatmet werden. Es läßt sich natürlich kein allgemeines Maß über die Art und Weise, wie man die Geh- und Steigübungen bei Fettsüchtigen (im einzelnen) durchführt, angeben. Hier kann man nur empirisch vorgehen, doch betonen wir, daß es für alle Fälle, wo es sich um muskelschwache Fettleibige handelt, zweckmäßig ist, mit einer Viertel-, bzw. einer halben Stunde Gehübung zu beginnen und erst ganz allmählich (Zulagen von viertelstundenlangem Gehen) zu steigern unter Kontrolle von Puls und Herz unmittelbar nach dem Gehen, bzw. noch längere Zeit danach.

Statt der Gehübungen lassen sich auch sportliche Tätigkeiten als Beihilfe zur Entfettungskur verwenden. Wir erwähnen in erster Linie den Rudersport. Er erscheint uns als das zweckmäßigste Mittel zur Kräftigung der Körpermuskulatur durch die harmonische Inanspruchnahme der gesamten Körpermuskeln, zumal da ganz besonders die Streckmuskeln des Körpers, darunter also auch der lange Rückenstrecker, in Tätigkeit treten, u. zw. die Strecker intensiver als die Beuger. Es kommt beim Rudersport natürlich nur auf kürzere Übungen beim Fettleibigen an, die im sog. Skullboot vorgenommen

werden müssen und die in jeder Beziehung limitiert werden können. Für den Fall, daß das Rudern im Freien nicht möglich ist, kann das Bassinrudern oder die Ruderei in einem Zimmerruderapparat herangezogen werden. Durch die Streckung des Rumpfes, durch das Nachhintenführen der Oberarme wird beim Rudern der Thorax sehr stark erweitert, die Atmung vertieft, die Ansaugung des Blutes zum Herzen erleichtert und so rein mechanisch eine Beeinflussung auf Herz und Atmung ausgeübt, wie wir sie bei keinem anderen Sporte finden. Demgegenüber stellt das Radfahren eine sportliche Betätigung dar, die wir auch den Fettleibigen nicht empfehlen möchten. Die einseitige Belastung der unteren Extremitäten bei der Ausübung des Radfahrens, die unfreiwillige Haltung des Rumpfes nach vorn, die den Brustkorb durch die nach vorne gebrachten Arme mechanisch einengt, durch das Fahren gegen den Wind, wodurch die Atmung entschieden ungünstig beeinflußt wird, wird der Radfahrsport zu einem sehr unzweckmäßigen und vor allem das Herz stark belastenden Sport. Wir pflegen ihn daher Fettleibigen ganz und gar zu verbieten und da, wo er etwa früher ausgeübt wurde, durch andere körperliche Bewegungen ersetzen zu lassen. Was das Reiten anbetrifft, so stellt dieses nur in der allerersten Zeit an den Reiter erheblichere körperliche Anforderungen. Das gilt auch für den Fettsüchtigen. Nach kürzerer Zeit vermag das Reiten als körperliche Tätigkeit kaum noch eine irgendwie nennenswerte körperliche Anstrengung genannt zu werden. Daher trifft das Wort zu: wenn der Fettleibige reitet, wird gewöhnlich nur das Pferd mager.

Fechten, Turnen, Tennisspielen, Fußballspielen und andere Spiele im Freien sind sehr zu empfehlen und jeweils, wo Anlage, Lust und Zeit dazu bestehen, dem Fettleibigen zu empfehlen. Gewöhnlich aber finden wir gerade bei Fettleibigen keine große Neigung zur Betreibung dieser Spiele, die mehr oder minder Geschicklichkeit voraussetzen und viel Zeit in Anspruch nehmen. Darum wird man in vielen Fällen, wenn nicht in den meisten, zu den sog. gymnastischen Übungen im Zimmer zurückgreifen. Diese **gymnastischen Zimmerübungen** bestehen entweder in Freiübungen, deren Wert allerdings, was die Umsatzsteigerung anbetrifft, kein großer ist, da die Dauer derartiger gymnastischer Übungen keine sehr ausgedehnte zu sein pflegt. Viel intensiver wirken in bezug auf Umsatzsteigerung und Muskelanstrengung die apparatgymnastischen Zimmerübungen. In dieser Beziehung sind die *Herz*schen und *Zander*schen Apparate zu empfehlen, die man am besten unter ärztlicher Kontrolle in entsprechenden *Zander*-Instituten vornehmen läßt. Wir verweisen bezüglich dieser Gymnastik auf den entsprechenden Artikel „Physikalische Therapie“ in unserem Handbuch.

Schließlich erwähnen wir noch die Massage. Ihr Wert wird entschieden als Mittel zur Entfettung überschätzt. Daß sie den Umsatz nicht zu steigern vermag, haben die Arbeiten von *Stüve* und *Leber*[91] bewiesen. Es ist möglich, daß die Massage gewissermaßen den Antrieb zu Muskelbewegungen bei Fettleibigen steigert. Sicher wird auch das Allgemeinbefinden des Fettleibigen durch die Massage angenehm beeinflußt, aber daß man etwa durch die

Massage im stande ist, Fett von bestimmten Körperstellen, z. B. vom Bauche, von den Nates etc., zu beseitigen, ist ein Aberglaube. Will man in specie das Fett von der Bauchmuskulatur zum Verschwinden bringen, so empfehlen wir, häufiger am Tage Übungen ausführen zu lassen, die speziell die Bauchmuskulatur stärken: man läßt den Patienten sich flach auf den Rücken legen, die Beine an den Rumpf heranbringen, ferner läßt man bei festgehaltenen Beinen den Patienten ohne Unterstützung sich aufrichten; auch das Heranziehen der Beine an den Rumpf, während der Patient an Turnringen hängt, dient dem gleichen Zwecke.

Die Massage lassen wir bei Entfettungskuren neben, bzw. vor gymnastischen Übungen anwenden, ohne ihren Wert, der, wie gesagt, nur der eines Stimulans ist, zu überschätzen.

Als Mittel, eine Umsatzsteigerung durch Tätigkeit der Muskulatur zu erzielen, ist in letzter Zeit durch *Bergonié*[96] in Frankreich und durch *Schnee*[97] in Deutschland, *Nagelschmidt*[98], *Veith*[99], *Römheld*[100], *Matthes*[101] u. a. ein elektrisches Verfahren empfohlen worden, das im Prinzip darin besteht, die Muskeln durch schnelle Schläge zur Contraction zu bringen. Nach *Bergonié* wählt man dabei den Gesamtquerschnitt der Elektroden sehr groß, wodurch der Strom eine sehr geringe Dichtigkeit erlangt. Ein Strom von 50 Milliampere kann so bis auf 0·01 Milliampere berabgesetzt werden. Man legt die Elektroden symmetrisch an, u. zw. in 6 Gruppen je zwei Elektroden. Jede einzelne Elektrode wird so gestaltet, daß man den Strom in ihr variieren kann. Man wählt zur Reizung der Muskeln Ströme, die in der Sekunde 40—100mal unterbrochen werden. Auf die Technik im einzelnen wollen wir hier nicht eingehen und verweisen auf das *Bergonié*sche Original, nur wollen wir erwähnen, daß Extremitäten, die elektrisiert werden, mit Sandsäcken bis zu einem Gewicht von 100 Pfund belegt werden, wodurch sich die Muskeln nicht nur kontrahieren, sondern auch direkt Arbeit leisten. *Nagelschmidt* hat hier in Deutschland das Verfahren durch Ersatz des faradischen Stromes durch einen Wechselstrom nach Art des *Leduc*schen modifiziert, und *Schnee* bedient sich eines von ihm konstruierten Apparates mittels Kondensatorenentladungen. Beide Autoren beanspruchen als Vorzug ihrer Apparate vor dem originalen *Bergonié*schen Apparat, daß er eine geringere sensible Reizung verursache. Dem wird allerdings im allgemeinen von *Veith* und *Matthes* widersprochen. Wir möchten vorderhand das Verfahren noch nicht allgemein empfehlen, da es uns bisher noch zu wenig in den Nebenwirkungen erforscht erscheint, vor allen Dingen in Hinsicht auf Herz und Blutverteilung. Soll doch auch nach den Sitzungen der Blutdruck sinken. Das, was man mit diesen elektrischen Apparaten erreichen kann, läßt sich, wenn auch mit etwas größerer Mühe, mit jeder methodischen Übungskur erreichen. Nach den Angaben von *Römheld* ist ein Entfettungseffekt auch nur durch gleichzeitige Kombination mit einer diätetischen Kur möglich. Was die Dauer der einzelnen Sitzungen anbelangt, so beginnt man mit einer Sitzung von 15 Minuten, setzt während 4 Wochen die Sitzungen fort und steigert die Dauer der einzelnen Sitzungen bis auf eine Stunde. Die Gewichtsabnahme

(starke Schweißproduktion findet gleichfalls statt) beträgt pro Sitzung 200 bis 400 *g*, der Gesamteffekt pro Woche mehrere Pfund.

Hydrotherapie.

Nach Untersuchungen von *Rubner*[102] beträgt die Mehrzersetzung bei einem kalten Bad von 15° C und 1/4stündiger Dauer ca. 10·7 *g* Fett. Diese Menge wird durch Abkühlung und Nachwirkung auf 19·7 *g* Fett erhöht. Ein Bad von 25° C und 1/4stündiger Dauer ergibt etwa die Hälfte des Wertes. Man ersieht also daraus, daß man durch Kühlbäder allein keine große Abschmelzung von Fett erzielen kann, da man die Bäder, um einen erheblichen Entfettungs- oder Abschmelzungseffekt zu erzielen, schon beträchtlich in die Länge ziehen muß, was indessen nicht durchführbar ist. Dazu kommt noch, daß nach *Nasaroff*[103] bei den kalten Bädern durch eine Anpassung des physikalischen Wärmeregulationsvermögens (*Durig* und *Lode*[104]) allmählich eine Verringerung der Wärmeentziehung stattfindet. Trotzdem wird man aber gerade dem kalten Bad, vor allen Dingen aber dem kalten Schwimmbad (*v. Noorden*) wegen der erfrischenden Wirkung, wegen der Anregung der Hauttätigkeit, die man durch Abreiben noch stark unterstützen kann, und schließlich wegen der Anregung zu nachfolgender Muskeltätigkeit, Spazierengehen etc. ein empfehlendes Wort reden. Überhaupt ist gerade bei der Fettleibigkeit, mit ihrer Neigung zum Schwitzen, die Pflege der Haut durch morgendliche, abendliche Waschungen, Duschen, Halb- und Vollbäder zu befürworten.

Was die heißen Bäder anbelangt, so steht deren umsatzsteigernde Wirkung erheblich den kalten Bädern nach. Anderseits haben sie auch — im Gegensatz zu den kalten Bädern — einen den N-Umsatz vermehrenden Einfluß, der allerdings nicht allzu hoch anzuschlagen ist. Es ist dabei gleichgültig, ob man sog. russisch-römische Bäder (d. s. Dampfbäder), Glühlichtbäder oder Heißwasserbäder mit Nachschwitzen in Anwendung bringt. Der hierbei zutage tretende Gewichtsverlust ist, wie schon erwähnt wurde (s. S. 388), hauptsächlich auf Schweißverluste oder Wasserverluste zurückzuführen. Um diese aber bei Entfettungskuren zu erzielen, braucht man nicht notwendigerweise auf Schwitzbäder zu greifen, jede mit der diätetischen Entfettungskur verbundene kurgemäße Anwendung von Muskelübungen entwässert den Körper ebenso gut. Auch Schwitzbäder, wie sie häufig von Fettleibigen von Zeit zu Zeit (ohne jede Änderung der Lebensweise) in Anwendung gebracht werden, haben für die Entfettung keine nennenswerte Bedeutung. Sie bereiten dem Fettleibigen nur das Vergnügen der Konstatierung einer schnell und angenehm erlangten Gewichtsabnahme, die aber nach einigen Tagen schon wieder durch Wasseransammlung kompensiert ist.

Die medikamentöse Behandlung der Fettsucht.

Als wichtigstes Präparat zur Behandlung der Fettleibigkeit auf arzneilichem Wege sind die Schilddrüsenpräparate zu nennen. Ihre Einführung in die Therapie in Deutschland verdanken wir *Leichtenstern*[105] und *Ewald*[106].

Magnus Levy[107] hat zuerst animal genauere respiratorische Untersuchungen über die Steigerung des Stoffwechsels unter dem Eindrucke der Schilddrüse angestellt. Im wesentlichen ruft Verabreichung von Schilddrüse in bezug auf den Stoffwechsel eine Steigerung des Stoffumsatzes hervor, der bei Gesunden, bzw. Fettleibigen indessen nur 10—20% des Umsatzes beträgt. Man erzielt durch Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten bei Fettleibigen ganz besonders da Gewichtsabnahme, wie die Erfahrung lehrt, wo es sich um Fälle endogener Fettsucht handelt. Indessen sind auch in anderen Fällen Erfolge zu verzeichnen. Nach unseren Erfahrungen, die sich mit den Erfahrungen der Literatur decken, führt bei der Kombination einer Schilddrüsenkur mit einer Entfettungskur auf diätetischem Wege die Schilddrüse nur da zu erheblichen Stickstoffverlusten, wo man das Maß der Eiweißzufuhr stark beschränkt und auch die Calorienzufuhr sehr eingeengt hat. Wir verordnen mit der Schilddrüse gleichzeitig eine Eiweißzufuhr von täglich mindestens 120 *g*, ferner eine reichliche Zufuhr von Kohlenhydraten in der Nahrung und lassen höchstens eine Beschränkung der Calorienzufuhr auf 1800—2000 Calorien zu. Das deckt sich auch absolut mit den Erfahrungen *v. Noordens*. Nach *v. Noorden* kann man auch ohne Gefährdung der Schilddrüsenwirkung bis auf 2500 Calorien steigern. *Noorden* sagt: „Diese relative Unabhängigkeit des Erfolges von der Calorienzufuhr ist geradezu typisch für Fälle, die gut auf Schilddrüsenpräparate reagieren."

Was die Indikation zur Anwendung der Schilddrüsenkur anbelangt, so schließen wir uns ebenfalls der Ansicht *v. Noordens* an, daß im allgemeinen die Schilddrüsenkur bei zweifellos exogener Fettsucht nicht indiziert ist, daß sie auch in den meisten Fällen bei Mischformen der endo- und exogenen Fettsucht nicht in Frage kommt, daß sie nur für jene kleine Gruppe von Fällen endogener Fettsucht übrig bleibt, wo nach *v. Noorden* eine innerhalb erlaubter Grenzen gehaltene Nahrungsbeschränkung nicht zum Ziele führt, und wo Arzt und Patient mittels immer neuer und weiter gehender Beschränkungen einen aussichtslosen Kampf gegen die Verfettung des Körpers führen. Im einzelnen die Dauer einer Schilddrüsenkur hier anzugeben, ist schwierig und hängt in erster Linie von dem Erfolge ab (vgl. S. 396).

Diejenigen Nebenerscheinungen, die zur Absetzung einer Schilddrüsenkur indizieren, sind Herzbeschwerden, die sehr bald nach einer Schilddrüsenkur auftreten können, subjektive, die in Herzklopfen bestehen können, objektive, die in Zunahme der Pulsfrequenz, Vergrößerung der Herzsilhouette bestehen können. (Zur Herabsetzung der Pulsfrequenz kann man nach der Vorschrift von *Mabille* gleichzeitig Sol. Fowleri innerlich verabreichen, was wir empfehlen können.) Gleichzeitig sind dann auch meist Erscheinungen von Tremor, Schweißbildung, starke Übererregbarkeit gegen sensible Reize, Schlaflosigkeit und allgemeines Unbehagen vorhanden. Eine weitere Komplikation ist das Auftreten der Glykosurie. Obwohl, wie bekannt, das Auftreten von transitorischer Glykosurie nach Thyreoidinverfütterung nichts Seltenes ist, da ja bekanntermaßen Schilddrüse, verfüttert, die Toleranz für Kohlenhydrate herabsetzt, so sehen wir doch in dem Auftreten einer wiederholten Glykosurie eine Kontraindikation

gegen die Fortsetzung einer Schilddrüsenkur, um nicht die Gefahr eines Diabetes, der bei Fettsüchtigen relativ häufig ist, heraufzubeschwören.

Was die Schilddrüsenpräparate anbelangt, so empfiehlt sich die Verabreichung von Thyreoid Glands Tabloids von Burroughs oder von Glandulae thyreoidini siccati von E. Merck in Darmstadt. Die Einzeldosis beträgt bei Kindern 0·1—0·15 *g*, bei Erwachsenen 0·25—0·3 *g;* durchschnittlich verabreiche man täglich bis auf 3—4 Tabletten von dem letzteren Präparat, nachdem man mit 2 Tabletten begonnen hat. Von dem ersteren Präparat beginne man mit 2 halben Tabletten und steige auf 4—5 halbe Tabletten. Die Dauer der Kur betrage 4—6 Wochen, man lasse dann eine längere Pause eintreten und wiederhole eventuell die Kur nach einigen Monaten.

Schließlich erwähnen wir noch das Jod, die Borsäure und den Fucus vesiculosus (Blasentang) als zur Entfettung empfohlene Präparate. Vom Jod, das so vielfach zur Entfettung benutzt wird — erfahrungsgemäß nehmen Patienten, denen man große Jodmengen verabreicht, vielfach an Körpergewicht ab —, sah *Magnus Levy*[107] keine Erfolge. Man hat wegen der erregenden Wirkung des Jods auf die Schilddrüse vielfach gewarnt (*Krehl*[108]), doch wird gerade von *Bokay*[109] eine jodhaltige Diät als Entfettungsdiät angeraten.

Die umsatzsteigernde Wirkung von Borsäure und Fucus vesiculosus, der jodhaltig ist und dessen Wirkung wohl gerade auf dem Jodgehalte beruht, kommt praktisch bei der Behandlung der Fettsucht nicht in Frage. Auch der neuerdings von *Kauffmann*[110] empfohlenen Anwendung des kolloidalen Palladiumhydroxyduls (Leptynol) können wir therapeutisch nicht das Wort reden*.

Groß ist die Zahl der im Handel befindlichen Spezialitäten und Geheimmittel gegen die Fettsucht. Ich habe sie bis zum Jahre 1912 zusammenstellen lassen durch *Skulsky*[111]. Eine kurze Zusammenstellung ist auch bei *Umber*[112] und *Ewald*[113] zu finden. Diese Mittel hier anzuführen ist überflüssig, da wir vor deren Anwendung unbedingt warnen; soweit es sich da nicht um Schilddrüsenpräparate handelt, ist ihre Brauchbarkeit eine geringe.

Literatur: Eine ausgezeichnete Zusammenfassung der Literatur bis zum Jahre 1910 gibt: *C. v. Noorden,* Die Fettsucht. Verlag von Alfred Hölder, Wien u. Leipzig **1910**, 2. Aufl. — Von älteren Zusammenfassungen seien genannt: *H. Immermann*, Die Fettsucht. v. Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Ther. **1879**, 2. Hälfte, 2. Aufl., XIII. — Ferner *H. Kisch,* Die Fettleibigkeit. Stuttgart **1888**. — *W. Ebstein,* Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung. 8. Aufl. Wiesbaden **1904**. — Ferner der Artikel von *Ewald,* Fettsucht. Real-Encycl. d. ges. Heilk. 4. Aufl. **1908**. — *le Gendre,* Obésité in: Traité de méd., deuxième Édition (Bouchard et Brissaud), I. Masson et Cie., Paris **1898**. — Die neueste Zusammenfassung stammt von: *M. Matthes-Marburg,* Fettleibigkeit und Entfettungskuren. Erg. d. inn. Med. **1914**, XIII. — [1] *Hermann Vierodt,* Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen. 3. Aufl. Jena **1906**. — [2] *G. Öder, a)* Der normale Ernährungszustand des erwachsenen Menschen. Med. Kl. **1908**, Nr. 33; *b)* Breite und Grenzen des „normalen" Ernährungszustandes beim erwachsenen Menschen. *Öders* Diätkuranstalt

* Das Mittel wird in Paraffin. liquid. gelöst in Mengen von 5 *cg* bis 1 *dg* injiziert; pro Woche 1—2 Injektionen (10 cm^3 = 5 Injektionen kosten 15 M.!).

März **1911**; *c)* Dicke und Verteilung des Unterhautfettes etc. Kl. th. Woch. **1911**, Nr. 46. — [3] *Bornhardt,* zit. nach *Öder,* l. c. Nr. [2]. — [4] *G. Öder, a)* Über die Brauchbarkeit der proportionellen Körperlänge als Maßstab für die Berechnung des Körpergewichtes etc. Med. Kl. **1909**, Nr. 13; *b)* Die Fettpolsterdicke als Index des Ernährungszustandes bei Erwachsenen. Med. Kl. **1910**, Nr. 17; *c)* Das Körpergewicht des erwachsenen Menschen bei normalem Ernährungszustand und seine Berechnung. Zt. f. Versicherungsmediz. **1909**, 2. Jahrg. — [5] *C. v. Noorden,* Fettsucht. **1910**, 2. Aufl. — [6] *Oppenheim,* Ein Versuch zur objektiven Darstellung des Ernährungszustandes. D. med. Woch. **1909**, Nr. 42, S. 1855. — [7] *Gärtner,* Diätetische Entfettungskuren. Leipzig **1913**. — [8] *C. v. Voit,* Physiologie des Stoffwechsels. **1881**. — [9] *Olaf Hammarsten,* Lehrb. der phys. Chemie. Wiesbaden **1910**. — [10] *J. Munk,* Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. Virchows A. **1884**, XCV, S. 409. — [11] *G. Rosenfeld,* Über Fettwanderung. Kongr. f. inn. Med. **1895**, S. 414. — [12] *Mikowski,* Über die Synthese des Fettes aus Fettsäuren. A. f. exp. Path. **1886**, XXI, S. 373. — [13] *E. Fischer,* Die Chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. Verlag von A. Hirschwald, Berlin **1894**, S. 28. — [14] *E. Friedmann,* Hofmeisters Beitr. **1908**, XI. — [15] *Rubner,* Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. **1902**. — [16] *G. Rosenfeld,* Über Fettwanderung. Kongr. f. inn. Med. **1895**, S. 414. — [17] *O. Porges* u. *H. Salomon,* Über die respiratorischen Quotienten pankreas-diabetischer Hunde nach Ausschaltung der Abdominalorgane. Bioch. Zt. **1910**, XXVII, S. 143. — [17a] *F. Knoop,* Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper. Habilitionsschr. Freiburg **1904**. — [18] *Dakin,* J. of biol. Chem. IV, S. 419. — [19] *E. Friedmann,* Zur Kenntnis des Abbaues der Carbonsäuren im Tierkörper. Bioch. Zt. XXVII; XXIV, H. 1 u. 2; ferner: Über die Bildung von Acetessigsäure aus Essigsäure bei der Leberdurchblutung. Bioch. Zt. **1913**, LV, H. 5 u. 6. — [20] *Rubner,* Neuere Versuche über den physiologischen Abbau der Fettsäuren. Med. Kl. **1911**, Nr. 28; Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. **1902**; *Mech,* Oberflächenmessung am menschlichen Körper. Zt. f. Biol. **1879**. — [21] *Lusk,* Ernährung und Stoffwechsel. Verlag von Bergmann **1910**, übersetzt von *Leo Hess,* 2. Aufl. — [22] *Rubner,* l. c. Nr. [20]. — [23] *M. Rubner,* Beiträge zur Ernährung im Knabenalter mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht. Verlag von A. Hirschwald, **1902**. — [24] *v. Bergmann,* Der Stoff- und Energieumsatz beim infantilen Myxödem und bei der Adipositas universalis. Zt. f. exp. Path. **1909**, V, S. 646; Das Problem der Herabsetzung des Umsatzes bei Fettsucht. D. med. Woch. **1909**, Nr. 14; *v. Bergmann* u. *Castex,* Beiträge zur Frage der Umsatzminderungen und Mehrungen in ganzen Tagesversuchen. Zt. f. exp. Path. **1912**, X, S. 339. — [25] *Löwy* u. *Hirschfeld,* Beobachtungen über das Minimum des Erhaltungsumsatzes. Ein Beitrag zur Frage der konstitutionellen Fettsucht. D. med. Woch. **1910**, S. 1794. — [26] *Grafe,* Zur Kenntnis der Stoffwechselverlangsamung (Untersuchung bei stuporösen Zuständen). D. A. f. kl. Med. **1911**, CII, S. 15. — [27] *Magnus Levy,* Einfluß der Krankheiten auf den Energiehaushalt. Zt. f. kl. Med. **1906**, LX, S. 177. — [28] *Jaquet* u. *Svenson,* Stoffwechsel fettsüchtiger Individuen. Zt. f. kl. Med. **1909**, XLI, S. 375. — [29] *R. Stähelin,* Der respiratorische Stoffwechsel eines Fettsüchtigen im nüchternen Zustand und nach Nahrungsaufnahme. Zt. f. kl. Med. **1908**, LXV, S. 425. — [30] *v. Noorden,* l. c. — [31] *Schwenkenbecher,* Über die Ausscheidung des Wassers durch die Haut. D. A. f. kl. Med. **1904**, LXXIX, S. 29. — [32] *Salomon,* Über Durstkuren, besonders bei Fettleibigkeit; *v. Noordens* S. kl. Abh. Berlin **1905**, H. 6. — [33] *Umber,* Lehrbuch der Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1914**, 2. Aufl.; ferner Konstitutionelle Fettsucht und innere Sekretion. Med. Kl. **1913**, Nr. 49, S. 2014. — [34] *Gideon Wells,* The Metabolism of Lipom. J. of exp. Med. **1913**, XVIII. — [35] *Magnus Levy,* Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zt. f. kl. Med. Ebenda **1897**, XXXIII; Respiratorischer Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyreoidea. Berl. kl. Woch. **1895**, Nr. 30; ferner Lit. Nr. [27]. — [36] *Steyrer,* Über den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedowii. Zt. f. exp. Path. **1907**, IV. — [37] *Falta, Grote* u. *Stähelin,* Versuche über Stoffwechsel und Energieverbrauch an

pankreaslosen Hunden. Hofmeisters Beitr. **1907**, X, H. 4 u. 5. — [38] *Brugsch* u. *Rosenberg*, Noch nicht veröffentlichte Versuche über den Umsatz bei *Addison*scher Krankheit. — [39] *Bouchard*, Maladies par ralentissement de la nutrition. **1890**, S. 65. — [40] *E. Kisch*, Fettleibigkeit. Stuttgart **1888**. — [41] *Lorand*, Über die Entstehung der Fettsucht mit Rücksicht auf die Veränderungen gewisser Blutgefäßdrüsen. Med. Kl. **1905**, S. 387; Das Altern. Leipzig **1909**. — [42] *W. Ebstein*, Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung. Wiesbaden **1904**, 8. Aufl. — [43] *H. Immermann*, Die Fettsucht. v. Ziemssens Handbuch der spez. Path. u. Ther. **1879**, XIII, 2. Hälfte, 2. Aufl. — [44] *Schumburg* u. *Zuntz*, Die Physiologie des Marsches. Berlin **1901**. — [45] *Aschoff*, Lehrbuch d. path. Anat. **1913**. — [46] *Umber*, l. c. Nr. [33]. — [47] *Sohlern*, Die Bauchgröße als Maß des Ernährungszustandes. Med. Kl. **1912**, Nr. 8, S. 1541. — [48] *Neißer* u. *Breunig*, Über vorzeitige und normale Sättigung. M. med. Woch. **1911**, Nr. 37, S. 1955. — [49] *Kisch*, l. c. Nr. 40. — [50] *Fürbringer*, Störungen der Geschlechtsfunktion des Mannes. Wien **1901**, 2. Aufl. — [51] *Leubuscher*, Über die Fettabscheidung des menschlichen Körpers. Verh. d. 18. Kongr. **1899**, S. 457. — [52] *Schattenfroh*, Respirationsversuch an einer fettleibigen Versuchsperson. A. f. Hyg. **1900**, XXXVIII, S. 93. — [53] *Brodien* u. *Wolpert*, Respiratorischer Arbeitsversuch bei wechselnder Luftfeuchtigkeit. Ebenda **1901**, XXXIX, S. 298. — [54] *Schwenkenbecher*, l. c. Nr. [31]. — [55] *Eduard Cramer*, Über die Beziehungen der Kleidung zur Hauttätigkeit. A. f. Hyg. **1890**, X, S. 269. — [56] *Sahli*, Korr. f. Schw. Ä. **1885**, S. 135. — [57] *Bouchard*, l. c. Nr. [39]. — [58] *Kisch*, Zt. f. kl. Med. V, S. 356. — [59] *Maschka*, zit. nach *le Gendre*, Art. Obésité in: Traité de méd. (Bouchard et Brissaud) Paris **1898**, 2. Aufl. I. — [60] *Kisch*, l. c. Nr. [40]; ferner: Über die Neigung der Fettleibigen zur Hirnhämorrhagie (Marienbad in der Saison 1889). Prag **1890**. — [61] *A. Fröhlich*, Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wr. kl. Rundschau **1901**. — [62] *P. E. Launois* u. *M. Cléret*, Le syndrom hypophysaire adiposo-génital. Gaz. des hôp. **1910**, Nr. 5 u. 7. — [63] *Georg Peritz*, Der Infantilismus. Erg. d. inn. Med. **1911**, VII, S. 405. — [64] *H. Cushing*, The hypophysis cerebri. Clinical aspects of hyperpituitarism and of hypopituitarism. Journ. of Am. ass. **1909**, LIII, 24. Jahrg., S. 249; ferner: The functions of the putuitary body. Am. journ. of med. sc. **1910** (518), S. 473. — [65] *A. Biedl*, Innere Sekretion. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1913**, 2. Teil, 2. Aufl. — [66] *B. Aschner*, Über die Folgeerscheinungen nach Exstirpation der Hypophyse. 39. Kongr. d. D. Ges. f. Chir. **1910**; ferner: Pflügers A. CXLVI, H. 1—3. — [67] *E. Götsch*, *H. Cushing* and *C. Jacobsohn*, Carbohydrate tolerance and the posterior lobe of the hypophysis cerebri. Johns Hopkin's Hosp. Rep. (Bull.) June **1911**, XXII, Nr. 243. — [68] *Ascoli* u. *Legnani*, Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. M. med. Woch. **1912**, Nr. 10. — [69] *F. Strada*, Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse und der Hypophysengegend. Virchows A. **1911**, CCIII. — [70] *Pende*, Die Hypophysis pharyngea, ihre Struktur und pathologische Bedeutung. — [71] *Ottenberg*, Zieglers Beitr. XLIX, H. 3, S. 437. — [72] *L. Pick*, Über Dystrophia adiposo-genitalis bei Neubildungen im Hypophysengebiet, insbesondere vom praktisch-chirurgischen Standpunkte aus. D. med. Woch. **1911**, Nr. 42—45. — [73] *A. v. Eiselsberg*, Über operative Behandlung der Hypophysentumoren. Wr. kl. Woch. **1907**. — [74] *Löwy* u. *Richter*, Zur Frage nach dem Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Zbl. f. Phys. **1902**. — [75] *Pächtner*, Kastration und Stoffwechsel. Verh. d. Berl. phys. Ges. **1906**. — [76] *H. Lüthje*, Über die Kastration und ihre Folgen. A. f. exp. Path. **1903**, XLVIII u. L. — [77] *L. Zuntz*, Weitere Untersuchungen über den Einfluß der Ovarien auf den respiratorischen Stoffwechsel. A. f. Gyn. **1912**, XCVI, S. 188. — [78] *J. Tandler* u. *S. Groß*, Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Berlin **1913**. — [79] Die einschlägige Literatur ist in dem Kapitel „Innere Sekretion" dieses Bandes, 2. Hälfte, angeführt. — [80] *K. Mendel*, Die Wechseljahre des Mannes. Neur. Zbl. **1910**, Nr. 20. — [81] *Dercum*, Adiposis dolorosa. Univ. med. Mag. **1888**; A subcutaneous connectiv tissua distrophy etc. Am. journ. of med. sc. **1892**; *Dercum* and *Carthy*, Autopsie in a case of adiposis dolorosa. Ebenda **1902**. — [82] *Roux* et *Vitout*, Maladie de Dercum. R. neur.

1901, Nr. 18. — [83] *Schwenkenbecher*, Über die Ausscheidung des Wassers durch die Haut. A. f. kl. Med. **1904**, LXXIX, S. 29. — [84] *Gärtner*, Diätetische Entfettungskuren. Leipzig **1913**. — [85] *Schwenkenbecher*, Über den Nährwert tischfertiger Speisen, ferner Kohlenhydratgehalt und Nährwert von Speisen. Verlag von Georg Thieme, Leipzig **1907**. — [86] *Umber*, Ernährung und Stoffwechsel. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1914**, 2. Aufl. — [87] S. die Monographien von *Örtel, Ebstein, v. Noorden* etc.; ferner: *Brugsch*, Diätetik innerer Erkrankungen. Verlag von Springer. **1910**; ferner: *Ewald*, Zt. f. Fortb. **1913**, Nr. 15. — [88] *O. Rosenfeld*, Die Praxis der Entfettungskur. D. Ärzte-Zt. **1904**; ferner: Über Entfettungskuren. *Albus* Beiträge. III; Zur Methodik der Entfettungskuren. **1909**, XV, S. 325. — [89] *Albu*, Fettsucht. Real-Encycl. d. ges. Heilk. 4. Aufl.; ferner Th. d. G. **1909**, Nr. 11. — [90] *F. Moritz*, Entfettung durch reine Milchkuren. D. med. Woch. **1908**, Nr. 30, S. 1569. — [91] *J. Boas*, Neuerungen zur Methodik der Entfettungskuren. A. f. Verdauungskrankh. **1908**, XIV, S. 158. — [92] *v. Noorden*, Über die Indikationen der Entfettungskuren. Samml. kl. Abh. Berlin **1900**, H. 1. — [93] *Römheld*, Milchtage bei Entfettungskuren. M. med. Woch. **1908**, Nr. 28, S. 1496. — [93a] *v. Noorden*, Über Bananen und Bananenmehl. Med. Kl. **1912**, Nr. 49, S. 2028. — [94] *Schütz*, Über Abführkuren mit Glaubersalzwässern und ihre wissenschaftlichen Grundlagen. Erg. d. inn. Med. VII, S. 224; Über Wirkungsmechanismus und Anwendungsgebiet der erdigen Mineralwässer. Erg. d. inn. Med. IX, S. 1349. — [95] *Stüve* u. *Leber*, Berl. kl. Woch. **1896**, S. 337. — [96] *Bergonié*, Cpt. r. de biol. Juli **1909**, CXLIX, S. 232. — [97] *Schnee*, Das elektrische Entfettungsverfahren mittels Degrassator. M. med. Woch. **1913**, Nr. 35, S. 1936. — [98] *Nagelschmidt*, Demonstration der elektrischen Behandlung der Fettleibigkeit. Berl. med. Ges. 27. Nov. **1912**. — [99] *Veith*, Erfahrungen mit Bergoniéscerie. D. med. Woch. **1913**, Nr. 29. — [100] *Römheld*, Zur Kritik der modernen elektrischen Entfettungsmethoden. M. med. Woch. **1913**, Nr. 52, S. 2908. — [101] *Matthes*, Fettleibigkeit und Entfettungskuren. Erg. d. inn. Med. XIII. — [102] *Rubner*, Die Wirkung kurzdauernder Bäder. A. f. Hyg. **1903**, XLVI, S. 390. — [103] *Nasaroff*, Einige Versuche über künstliche Abkühlung und Erwärmung warmblütiger Tiere. Virchows A. **1882**, XC, S. 482. — [104] *Durig* u. *Lode*, Ergebnisse einiger Respirationsversuche nach wiederholten kalten Bädern. A. f. Hyg. **1901**, XXXIX, S. 46; Die Kohlensäureausscheidung nach wiederholten kalten Bädern. M. med. Woch. **1900**, Nr. 4. — [105] *O. Leichtenstern*, Entfettungskuren mit Schilddrüsensaft. D. med. Woch. **1894**, Nr. 50. — [106] *C. A. Ewald*, Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. Wien **1909**, S. 234. — [107] *Magnus Levy*, l. c. Nr. [35]. — [108] *v. Krehl*, Rat zur Vorsicht mit Jod. M. med. Woch. **1910**, Nr. 49, S. 2449. — [109] *Bokay*, Über die jodreiche und jodarme Diät. Budapesti Orvosy. **1913**, XI, S. 273; Ref. Kongr.-Zbl. VI, S. 675. — [110] *Kauffmann*, Die therapeutische Verwendung von kolloidalem Palladium hydroxydul (Leptynol). M. med. Woch. **1913**, S. 525; Weitere Erfahrungen mit kolloidalem Palladium. Ebenda **1913**, S. 1261. — [111] *Skulsky*, Spezialitäten und Geheimmittel gegen die Fettsucht. Diss. Berlin **1912**. — [112] *Umber*, l. c. Nr. [86]. — [113] *Ewald*, Die verschiedenen Arten der Entfettungskuren und ihr Wert. Zt. f. Fortb. **1913**.



Magerkeit und Abmagerung.

Von **Prof. Dr. Theodor Brugsch**, Berlin.

Der Begriff der Abzehrung, Abmagerung, Macies, Marasmus, Kachexie etc. ist uns klinisch geläufig als das Endstadium vieler chronischer Krankheiten und in so hervorragendem Maße ein Attribut der abzehrenden Krankheiten, daß eine Besprechung der „Abmagerung" für sich vielleicht auf den ersten Blick überflüssig erscheint; indessen trägt sie doch gewissermaßen den gegensätzlichen Charakter der Fettsucht, hat meist an sich pathologische Bedeutung und steht häufig im klinischen Bilde so in dem Vordergrunde, daß ihre Besprechung vollauf gerechtfertigt wird; sie verlangt indessen eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem konstitutionell zu erfassenden Begriff der Magerkeit. Abmagerung ist die Reduktion des Körpergewichts, die Magerkeit ein konstitutioneller, im gewissen Sinne unveränderlicher Personalzustand.

Einteilung der Magerkeit bzw. Abmagerung nach ihrem Grade.

Es ist zweckmäßig — ebenso wie es bei der Beurteilung der Fettsucht geschieht — die Magerkeit bzw. Abmagerung graduell einzuteilen. Über das Normalgewicht und über seine Bestimmung verweisen wir ausdrücklich noch einmal auf die Ausführungen auf S. 297 (Artikel „Fettsucht"). Zur schnellen Orientierung mag dabei zur Berechnung des Normalgewichtes die *Broca*sche Formel dienen, nach der sich berechnet:

Normalgewicht = Länge in Zentimetern — 100 Kilogramm.

Ein Individuum erscheint inspektorisch mager, wenn das Normalgewicht um 10—15% nach unten überschritten wird. *Öder*[1] gibt zur inspektorischen Beurteilung von Magerkeit an:

1. Eingesunkensein der Zwischenrippenräume (in der Regel vorn neben dem Brustbein, über dem 2., 3. und 4. Interkostalraum);

2. Eingesunkensein der Wangen, Halsgruben, des Bauches und der Zwischensehnenräume am Handrücken;

3. Vorspringen des Processus mastoidei, claviculae, Pomum Adami, Spinae oss. il., eventuell auch scapul. und vertebr.;

4. das Vorspringen oder die Sichtbarkeit der Konturen oberflächlicher Muskeln am Hals und Rumpf.

Als Magerkeit bzw. Abmagerung ersten Grades bezeichnen wir ein Unterschreiten des Normalgewichts um 10—20%; in solchen Fällen kann es sich

noch um den Zustand der Magerkeit handeln, der als durchaus zufriedenstellender, die Leistungsfähigkeit des Organismus keineswegs herabsetzender Zustand empfunden werden kann. Länger dauerndes Training erzeugt bei vielen einen derartigen Grad der Abmagerung ohne den geringsten Grad der Störung des subjektiven Wohlbefindens.

Es ist natürlich etwas anderes (s. w. u.), ob ein Individuum durch Inanition, interkurrente Krankheit etc. in diesen Grad der Magerkeit verfällt, der — falls er durch Training erreicht wird — als wohltuend empfunden werden kann. Jähe Gewichtsstürze innerhalb kurzer Zeit selbst auf den ersten Grad der Abmagerung wirken fast stets schwächend.

Als zweiten Grad der Magerkeit bzw. Abmagerung bezeichnen wir die Herabsetzung des Körpergewichts auf einen Wert von 20—30% unter dem Normalgewicht; in diesem Falle pflegt die Magerkeit namentlich bei konstitutionell asthenischen, kleingebauten Individuen mit subjektiv krankhaften Erscheinungen einherzugehen, während große Menschen meist noch subjektiv verschont bleiben; auch hier ist allerdings für die Symptome der Abmagerung maßgebend die Schnelligkeit des Eintrittes der Abmagerung.

Erst der dritte Grad der Magerkeit bzw. Abmagerung (Unterschreiten des Normalgewichts um mehr als 30%) geht mit subjektiven Beschwerden zweifellos einher und ist bei jähem Eintritt der Abmagerung von großer klinischer Bedeutung.

Magerkeit.

1. (Hereditär) konstitutionelle Magerkeit des Gesunden.

Ein solcher Personalzustand, den wir als Magerkeit ansprechen, stellt im wesentlichen eine konstitutionelle, u. zw. meist hereditäre Eigentümlichkeit des Körpers dar, der bei aller nur möglichen Lebensweise seine im Vergleich zur Norm zu geringen Fettdepots wesentlich zu vergrößern nicht in der Lage ist. Der Organismus ist während langer Perioden des Lebens auf ein gewisses geringes Quantum des Fettvorrats eingestellt, das, nehmen wir z. B. die *Broca*sche Formel zum Maßstabe, zu einem verringerten Gesamtkörpergewicht im Vergleich zur Körpergröße führt; Muskulatur, Knochensystem, Nervensystem, Bindegewebe, ferner die Leistungsfähigkeit und Widerstandskraft brauchen dabei nicht zurückgeblieben zu sein, sondern letztere kann im Gegenteil noch erhöht sein.

Zum Verständnis der in Betracht kommenden kausalen Momente müssen wir auf die früher erörterte Physiologie des Stoffwechsels (s. S. 305ff.) hinweisen, wobei es verlockend ist, die konstitutionelle Magerkeit als Gegenbild der konstitutionellen Fettsucht aufzufassen. Ob hier das Unvermögen des Fettaufbaues oder eine geringe fettbildende Tendenz der Gewebe die Ursache ist oder eine größere Luxuskonsumtion, oder ob andere Abweichungen endogenen Ursprungs dabei in Frage kommen, läßt sich zurzeit durch experimentelle Beobachtungen noch nicht genügend feststellen. Da es sich bei der Magerkeit nicht um progressive Abzehrung, sondern um einen

Zustand, eine Gewichtskonstanz, die in weitem Maßstabe von der Nahrungszufuhr unabhängig ist, handelt, liegt die Annahme einer geringen fettgewebebildenden Tendenz des Organismus, im allgemeinen gesprochen die Störung des Fettgewebsaufbaues am nächsten.

Dieser Typ, den man hereditär häufig bei deutschen Adelsfamilien, spanischen Juden, gewissen afrikanischen Stämmen (Zulus, Kaffern) etc. findet, zeigt durch einzelne Stigmata oft Übergänge zur Asthenie, die sich jedoch bei reinen Fällen von ihm wesentlich unterscheidet. Eine bestimmte Lebensperiode (das Dezennium nach der Pubertät) kann man als die Periode der physiologischen Magerkeit betrachten, die bei manchen Menschen konstitutionell erhalten bleibt.

2. Magerkeit des konstitutionellen Asthenikers.

Auch hier findet man häufig eine ausgesprochene Heredität sowie die konstitutionelle Basis, dazu treten jedoch verringerte Leistungsfähigkeit und Widerstandskraft als Folgen der Asthenie des Muskel- und Nervengewebes und Stützgewebes sowie des Gefäßsystems, ferner kommt hinzu chronische Unterernährung endogenen Ursprungs.

Die Klinik hat in dem letzten Jahrzehnt die Bedeutung der Konstitution weit mehr als früher gewürdigt. Vieles, was früher als krankhafte Erscheinung gedeutet wurde, wird heute als konstitutionelles Moment mit dem Stigma körperlicher Minderwertigkeit bewertet. Dazu gehört auch die Magerkeit auf konstitutioneller Basis. Wir verstehen darunter jene Fälle, in denen gewöhnlich nach der Pubertät, meist bei gleichzeitigem relativ vermehrten Längenwachstum, eine konstitutionell als minderwertig anzusehende Habitusanomalie resultiert (asthenischer Habitus, phthisischer Habitus), wobei die Asthenie auf einer Minderwertigkeit der Muskulatur beruhend, in erster Linie das Individuum charakterisiert. Anatomische Untersuchungen zeigen, daß neben der eigentümlichen Skeletanlage — lange Wirbelsäule, geringe Wölbung der Brust mit geringem Umfang — vor allen Dingen eine Hypoplasie des Herzens, des ganzen Gefäßsystems, der Muskulatur, gewisse Anomalien der Verdauungsorgane (ptotischer Langmagen), tiefstehende Nieren bei flachem Zwerchfell sich finden. Diese Individuen neigen zur Magerkeit, einmal wohl aus einer gewissen mangelnden Tendenz zur Fettgewebsbildung heraus, sodann und hauptsächlich infolge einer als konstitutionell zu würdigenden Unterernährung. Die Ursache dieser Unterernährung beruht einmal auf Schwierigkeiten der Verdauung, Muskelschwäche der Verdauungsorgane, Resorptionsträgheit und Sekretionsträgheit des Darmes, sodann auf einer Minderwertigkeit der Muskelplasmaanlage, wobei das Primäre vielleicht in einer mangelhaften Arterialisierung liegt. So resultieren aus den Schwierigkeiten der Nahrungsaufnahme (geringe Appetenz) und den leichten Störungen der Verdauung bei fehlenden Nahrungsbedarfreizen von seiten der asthenischen Muskulatur gewissermaßen die Triebe, die sonst das Individuum zu einem normalen Ernährungszustande führen. Dieser auf die Dauer von

Jahren sich vorfindende, oft das ganze Leben anhaltende minderwertige Ernährungszustand geht zeitweise mit ausgesprochenen krankhaften Symptomen einher, sobald die geringsten Indispositionen des Verdauungskanals zur weiteren Beschränkung der Nahrungsaufnahme führen und dadurch die Schwäche des ganzen Organismus verstärken. Gerade hier zeigt sich die Bekämpfung dieser Unterernährung mit der Stärkung der Muskulatur als das therapeutisch einzig Richtige und Wichtigste zur Hebung der Konstitution und zur Beseitigung aller Beschwerden. Die sog. Mastkur pflegt die von seiten der Verdauungsorgane eintretenden Beschwerden: Ptosis des Magens mit Magendruckerscheinungen schnell zu beseitigen, wenn sie mit Liegekur verbunden wird und gleichzeitig die Ernährung so gestaltet wird, daß die verdauende Tätigkeit der Unterleibsorgane nach Möglichkeit verringert wird (beispielsweise Verabreichung einer breiigweichen Diät in kleinen, häufig verabreichten Rationen, verbunden mit einer Liegekur). Gelingt es in solchen Fällen auch nur um 5—6 Pfund das Gewicht dieser asthenischen Patienten zu heben, so bessert sich der Kräftezustand der Muskulatur, des Herzens und der Verdauungsorgane und wird durch eine weise und vorsichtig gestaltete, die Körpermuskulatur in Betrieb setzende Therapie ein weiterer von der Muskulatur ausgehender Reiz zur Nahrungsaufnahme auf der einen Seite und zur Vermehrung des Muskeleiweißbestandes auf der andern Seite ausgeübt, so kann fraglos in solchen Fällen eine Hebung des häufig krankhaften Allgemeinbefindens erreicht und darüber hinaus eine Besserung der Konstitution erzielt werden. Gerade beim asthenischen Habitus muß in bezug auf die Wertung der Magerkeit dem Arzte dringend ans Herz gelegt werden, nicht nur die Vermehrung des Körpergewichts durch Anhäufung von Fett zu erstreben, sondern in erster Linie zu versuchen, den Muskelbestand zu fördern, wozu einzig und allein Übung der Muskulatur die Möglichkeit abgibt. Es wird hier absichtlich die Kombination der Ernährung mit der notwendigen Mehrung des Muskelbestandes betont, worauf in ärztlichen Überernährungskuren sonst so wenig Wert gelegt wird. Wir vermögen in der Ruhe wohl den Bestandteil an Fett, den der Kranke verloren hat, zu ersetzen oder darüber hinaus ihm ein Fettpolster und Glykogenvorräte zu verschaffen, wir vermögen auch durch toxischen Zerfall verloren gegangenes Eiweiß bis zu einem gewissen Grade wieder zum Ersatz zu bringen, die Mehrung des Muskeleiweißes, auch am Herzmuskel, ist nur erreichbar durch gleichzeitige Übung, ein Moment, auf das, wie gesagt, nicht scharf genug gerade bei dieser konstitutionellen Form hingewiesen werden kann. Das hat aber auch Geltung für alle übrigen, durch Krankheiten erworbene Formen der Unterernährung.

3. Andere Formen konstitutioneller Magerkeit.

Eine andere Form, die wir auch als konstitutionelle Form der Magerkeit bezeichnen können, die aber nicht in der Keimanlage bedingt ist, sondern durch Anomalien des arteriellen Systems bedingt ist, finden wir häufig um die Wende des 4. und 5. Dezenniums bei Menschen, die zum ersten Male

ausgesprochene arteriosklerotische Erscheinungen zeigen. Hier treten zunächst oft innerhalb kurzer Zeit, ausgelöst durch irgend welche nebensächliche oder als hauptsächlich gedeutete Störungen, z. B. seitens des Darmkanals, rapide Gewichtsstürze ein, die sich aber auf Monate und Jahre hindurch nicht reparieren lassen. Mag die Arteriosklerose dabei meist mit leichter Blutdrucksteigerung einhergehen und die Ursache der Magerkeit in einer Störung des Portalkreislaufes und dadurch in Verdauungsstörungen zu suchen sein, mag die Ursache auch in einer schlechten Blutversorgung mancher Gewebe liegen, bedingt durch abnorme Reizbarkeit der Arterien und dadurch verschlechterter Arterialisierung, immerhin hat diese auf arteriosklerotisch bedingte und damit im gewissen Sinne konstitutionell gewordene Form der Magerkeit eine große praktische Bedeutung. Sie ist anders zu deuten, wie etwa die Magerkeit auf rein konstitutioneller Basis. Eine solche Magerkeit, auch wenn sie längere Zeit anhält, muß stets als eine gewisse Kompensationserscheinung von seiten des Organismus aufgefaßt werden, nur wird in diesen Fällen die Sachlage insofern von den Ärzten vielfach falsch beurteilt, als der Ernährung hinsichtlich des Eiweißgehaltes der Nahrung verhältnismäßig zu wenig Gewicht beigelegt wird. Gerade in solchen Fällen, im Stadium der Magerkeit infolge arteriosklerotischer Veränderungen, muß, um eine unnötige Schwächung der Körpermuskulatur zu vermeiden, der Eiweißgehalt der Nahrung mit besonderer Bevorzugung des vegetabilischen Eiweißes ein entsprechend großer sein. Nur so ist ohne jede Schädigung für den Organismus die Unterernährung als kompensatorische Einrichtung anzusehen und ärztlich zu sanktionieren.

Schließlich sei noch die *Simons*sche **Lipodystrophia progressiva**[2] erwähnt. Es handelt sich nach dem Autor um eine der Muskeldystrophie bis zu einem gewissen Grade analoge Erkrankung des Fettgewebes, die in den beobachteten Fällen nur Frauen betraf und mit allmählich völligem Schwund des Fettes des Gesichtes (Totenkopfgesicht), der Arme und des Rumpfes einhergeht, während Gesäß und Oberschenkel eine starke Hyperplasie des Fettgewebes aufweisen. Irgendwelche ätiologische oder endogene Ursachen konnten noch nicht aufgefunden werden, eine spezielle Trophoneurose des Fettes innersekretorischen Ursprungs wurde als wahrscheinlich supponiert. Weder histologisch noch pharmakologisch (Adrenalin- und Pilokarpinversuch) hatte sich ein bemerkenswerter Befund ergeben und es bleibt daher die Aufklärung dieser interessanten Dystrophie des Fettgewebes weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Abmagerung.

Unter Abzehrung (Konsumtion, Marasmus) verstehen wir die fortschreitende Reduktion des Körpers auf Grund endogener Ursachen, unter Abmagerung (Unterernährung) einen mangelhaften Ernährungszustand des Organismus. Praktisch ist die Scheidung zwischen Abzehrung als einer progredienten Reduktion des Körpergewichts und der Abmagerung

infolge ungenügender Nahrungsaufnahme zunächst gleichgültig; wir werden darum schlechtweg in allen Fällen von Abmagerung sprechen und teilen sie ein in

1. Abmagerung, bedingt durch Unterernährung,
   a) komplette Inanition (völlige Nahrungsenthaltung),
   b) inkomplette Inanition (Unterernährung durch unzureichende Nahrungsaufnahme).
2. Abmagerung durch Steigerung des Umsatzes. Diese findet ihren prägnantesten Ausdruck in dem Hyperthyreoidismus.
3. Abmagerung durch infektiös-toxische Ursachen (akute oder chronische Infektionskrankheiten).
4. Kachexie (Siechtum) = Abmagerung mit unaufhaltsamer Protoplasmadegeneration.
5. Abmagerung durch Stoffwechselkrankheiten (Diabetes etc.).

Wir gehen, wenn wir von Abmagerung sprechen, wie schon oben angeführt, von dem Normalgewicht aus. Hinsichtlich dessen, was wir unter Normalgewicht verstehen, müssen wir auf die Ausführungen auf S. 297 verweisen. Es ist dabei aber das Normalgewicht kein starr aufzufassender Wert, sondern es muß speziell bei der Beurteilung dessen, was wir Abmagerung nennen, die Leistungsfähigkeit des Organismus weitgehend berücksichtigt werden. Es ist deshalb als das Normalgewicht dasjenige Gewicht anzusehen, bei dem der Körper, bei weitgehendsten körperlichen (auch geistigen) Ansprüchen die optimale Leistungsfähigkeit, verbunden mit körperlichem Wohlbefinden, besitzt. Daraus ergibt sich, daß für manche Individuen ein mehr minder reichlicher Fettbestand erst diese Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden garantiert, wodurch ein Überschreiten des sog. Normalgewichts leicht möglich ist (wie es überhaupt als Regel gelten muß, daß körperliches Wohlbefinden in Perioden der Zunahme des Körpergewichts größer ist als in Perioden, in denen das Körpergewicht abzunehmen pflegt; es sei nur an die gesteigerte nervöse Erregbarkeit der Menschen, die sich einer Entfettungskur unterziehen, erinnert). Reduktion des Körpergewichts mit Unterschreiten des Normalgewichts wird auch von uns schlechtweg nicht als Abmagerung zu gelten haben und soll nicht Gegenstand der Besprechung hier sein, sofern nicht gleichzeitig die Abmagerung sowohl die Fettmenge, wie auch die Eiweißmenge (Protoplasma) des Körpers betrifft. Auf diesen Punkt wollen wir ganz besonderes Gewicht legen. Beispielsweise führt das Training mit Anspannung der Muskelkraft und Übung der Muskulatur, sei es auch nur einseitig bestimmter Muskelgruppen, z. B. der oberen oder der unteren Extremitäten, zu einer Mehrung des Eiweißbestandes des Körpers. Das läßt sich experimentell durch die Feststellung des Stickftoffansatzes im Körper und durch die einfache Beobachtung der Dickenzunahme der Muskulatur erweisen. Dabei kann die Zunahme an Eiweiß, die durchaus nicht zu einer Vermehrung der respirierenden Protoplasmamenge führt, mit gleich-

zeitiger Verminderung des Fettbestandes einhergehen. Der Organismus des Trainierenden wird eiweißreicher (muskelkräftiger), dafür fettärmer. Die Fettverluste können dabei recht erhebliche sein, sie erhöhen aber die optimale Leistungsfähigkeit des Organismus ohne jede Störungen des Wohlbefindens, und wenn auch dann das Körpergewicht des Trainierenden unter das Normalgewicht fällt, so können wir für diese Fälle nicht den Ausdruck der Abmagerung in krankhaftem Sinne prägen. Unter Abmagerung verstehen wir also im speziellen eine Reduktion des Körpergewichts auf Grund von Gewebsreduktion (Eiweiß, Fett, Knochengewebe). Die Abmagerung in dem genannten Sinne führt zur Einbuße der Leistung (Muskelkraft) und in vielen Fällen mehr minder ausgeprägt zu Störungen des Wohlbefindens mit krankhaften Symptomen. Es ist das abgemagerte Individuum „atonisch". Bei der Untersuchung abgemagerter Kranken fällt diese Atonie in ausgesprochensten Fällen sofort durch die schlaffe Haltung, die durch die Reduktion der Muskulatur bedingt ist, auf. Die Muskeln sind bei der Betastung ausgesprochen schlaff, zeigen oft gesteigerte mechanische Erregbarkeit (eventuell auch gesteigerte galvanische Erregbarkeit), die vordem grad gehaltene Wirbelsäule krümmt sich wegen des nachlassenden Tonus des Erector trunci leicht kyphotisch. Die Konturen des Gesichts werden schärfer, markanter, das oft stärkere Vorspringen der Backenknochen, des Kinnes, der Nase, das Zurücksinken der Augen gibt bei gleichzeitiger Vertiefung der Falten dem Gesichte einen eigentümlichen älteren Ausdruck. Die Haut, wenn sie nicht durch langdauernde Abmagerung bei gleichzeitiger Einwirkung gewisser toxischer Einflüsse auf das Blut ausgesprochenen atrophischen Charakter annimmt, hat gewöhnlich etwas Welkes an sich. Dazu kommt, daß die Haut da, wo früher ein reichliches Fettpolster vorhanden war, schlaff und faltig, leicht von der Unterlage abhebbar wird. Eine eingehende Beschreibung des Aspektes eines abgemagerten Individuums erübrigt sich, zumal auch individuell regionär Differenzen in der Reduktion des Fettpolsters bestehen. So bleibt z. B. bei stark abgemagerten älteren Frauen das Fettpolster am Nacken, an den Mammae, an den Hüften und an der Bauchhaut oft gut erhalten, während an anderen Stellen des Körpers die Reduktion des Fettpolsters unverhältnismäßig stärker eintritt. Selbst in den extremen Graden der Abmagerung pflegt aber Fett an gewissen Stellen stets erhalten zu bleiben, so z. B. an den *Bichat*schen Fettklumpen an den Wangen und auch Lipome (Fettgeschwülste) erhalten trotz stärksten Grades der Abmagerung ihr Fett vollkommen. Durch die Abnahme des Fettes in der Leibeshöhle, namentlich bei älteren Individuen im 3., 4., 5. Dezennium, wird infolge des Sinkens des intraabdominellen Druckes sehr häufig eine Schlaffheit in dem Aufhängeapparat der intraabdominellen Organbänder hervorgerufen, die besonders bei Frauen mit schlaffen Bauchdecken zu schweren ptotischen Erscheinungen und Sensationen in der Bauchhöhle führen kann und dadurch wieder für sich bestimmte krankhafte symptomatische Erscheinungen hervorruft. Zu all den körperlichen Erscheinungen tritt dann

das subjektive Gefühl körperlicher Schwäche und Leistungsunfähigkeit, eine Störung des Wohlbefindens im allgemeinen, Unlustigkeit zu irgend welchen Unternehmungen und eine gewisse gesteigerte nervöse Übererregbarkeit, wie auch Anfälligkeit gegenüber Infektionen durch Resistenzherabsetzung des ganzen Organismus, wie experimentell auch erwiesen werden kann. Darin liegt auch ein sehr bedeutungsvoller Faktor für die klinische Beurteilung der Abmagerung. Schließlich sei auch darauf hingewiesen, daß ein andauernder Zustand erheblicher Magerkeit fast stets zur Veränderung der Blutmenge, bzw. des Blutfarbstoffes führt, wodurch bei der gleichzeitig bestehenden leichten Ermüdbarkeit des Herzmuskels die subjektiven und objektiven Symptome körperlicher Leistungsfähigkeit noch gesteigert werden.

I. Abmagerung, bedingt durch Unterernährung[3].

a) **Komplette Inanition; Hunger.**

Im Hunger lebt der Organismus auf Kosten seiner eigenen Körpersubstanz, dabei zeigt sich im Hunger, in dem jede Nahrungszufuhr ausgeschlossen und nur Wasser aufgenommen wird, keine eigentliche Herabsetzung des Umsatzes, im Gegenteil bewahrt, pro Kilogramm Körpergewicht berechnet, der Gesamtumsatz eine auffällige Konstanz (in der Ruhe ca. 30 Calorien pro Kilo Körpergewicht beim Menschen). Das gilt nicht nur für den Hunger in den ersten Tagen, sondern auch für die späteren Tage des Hungers (8. bis 20. Tag*). Das gilt für Menschen wie auch für Tiere. Die Kosten des Umsatzes im Hunger bestreitet das Fett, das Eiweiß, und in den ersten Hungertagen auch das Glykogen, wenngleich das ganze Glykogen nicht in den ersten Tagen aufgebraucht wird, da sich auch nach längerem Hungern noch Gyklogen in Leber und Muskeln, vielleicht allerdings aus dem stickstofffreien Anteil des umgesetzten Eiweißes herrührend, nachweisen läßt. Der Eiweißumsatz im Hunger beim Menschen, in vielfachen Untersuchungsreihen bei Männern wie Frauen untersucht, ergibt eine allmählich sinkende Kurve, wobei der tägliche Umsatz von 90—80 *g* Eiweiß auf 70, allmählich dann auf 40 *g* herabsinkt (Eiweißminimum). Dieses Hunger-Eiweißminimum wird oft erst nach einer ganzen Reihe (4—5—6) von Tagen erreicht, was wohl darauf beruht, daß neben dem in den ersten Tagen in Umsatz geratenen Organeiweiß auch noch am ersten Tage eiweißsparendes Gyklogen, ferner Eiweiß umgesetzt wird, das aus der Zeit der vollen Ernährung erspart ist. Die N-Abgabe ist außerdem bei mageren und kleinen Personen relativ größer als bei fetten und großen Menschen, ebenso bei Männern erheblicher als bei Frauen[4]. Das Nuclein (Zellkerneiweiß) wird mehr geschont als das übrige Organeiweiß (Zellprotoplasma[5]). Berechnet man den Anteil des Eiweißes und des Fettes an dem gesamten Umsatz beim hungernden Men-

* Eigene Untersuchung an einer Hungerkünstlerin in der *Voit-Pettenkofer*schen Respirationskammer; die Untersuchungen wurden 20 Tage lang durchgeführt.

schen, so entfallen rund 80% auf die Zersetzung des Fettes, 20—15%, unter Umständen sogar noch weniger Prozent auf die Zersetzung des Eiweißes. Unmittelbar vor dem Tode ist eine sog. prämortale Eiweißumsatzsteigerung zu beobachten, die von manchen als allgemeiner progredienter Zelluntergang gedeutet wird. Im Hunger pflegt die Gewichtsabnahme des Körpers eine nicht unerhebliche zu sein. Beim Menschen liegt über die Gewichtsabnahme an sog. Hungerkünstlern eine ganze Reihe von längerdauernden Beobachtungen vor, die wir hier anführen.

So verlor:

	Cetti	nach	10	tägigem	Hungern	6·35 *kg*	= 11·14%	des	Anfangsgewichtes
	Breithaupt	,,	6	,,	,,	3·62 ,,	= 6·0 ,,	,,	,,
Succi,	Versuch I	,,	30	,,	,,	14·3 ,,	= 22·7 ,,	,,	,,
,,	,, II	,,	30	,,	,,	13·1 ,,	= 21·7 ,,	,,	,,
,,	,, III	,,	30	,,	,,	11·96 ,,	= 19·2 ,,	,,	,,
,,	,, IV	,,	30	,,	,,	13·5 ,,	= 17·2 ,,	,,	,,
Hunger-künstlerin	*Schenk*	,,	16	,,	,,	8·1 ,,	= 15·0 ,,	,,	,,

Ein 10tägiges Hungern führt also etwa zur Abnahme von 10% des Ausgangsgewichtes (in das Stadium der ersten Abmagerung), ein mehr als 30tägiges Hungern in das Stadium der zweiten Abmagerung. Daß das Körpergewicht anfangs so jäh sinkt und dann allmählicher, beruht auf starken Wasserverlusten des Organismus in den ersten Tagen (es ist darauf bei der Besprechung der Fettsucht schon von uns aufmerksam gemacht worden). Es gleicht somit die Kurve der täglichen Gewichtsverluste einer Parabel[6].

Will man einen Wert für die durchschnittlichen Körpergewichtsverluste im Hunger pro Tag haben, so kann man aus obigen Beobachtungen für länger dauernden Hunger 0·7% des Körpergewichts angeben, für kürzer dauernden Hunger (die ersten 10—14 Tage) ca. 0·8—1%. Über die Frage, wie lange ein Mensch den Hunger aushalten kann, ohne zu grunde zu gehen, liegt eine ganze Reihe von Beobachtungen vor. Der Hungerkünstler Succi hat 40 Tage den Hungerzustand gut ertragen, es sollen sogar Menschen 50 Tage gehungert haben, wenngleich diese Beobachtungen nicht ganz einwandfrei sind. Die Möglichkeit für diese Annahme bei einem vorher gut ernährten Individuum liegt, vor allen Dingen nach den Beobachtungen an dem Hungerkünstler Succi, vor. Hungernde Tiere sterben, wenn sie etwa 40% ihres ursprünglichen Gewichts eingebüßt haben, doch spielt dabei Alter, Gewicht und Ernährungszustand eine gewisse Rolle. Darnach würde ein Mensch den Hungerzustand 60 bis 70 Tage aushalten können, doch darf man nicht dabei die Rolle des Herzens im Hunger vergessen. Die Gewichtsabnahme der einzelnen Organe im Hunger ist ungleich. Am allermeisten nimmt an Gewicht das Fettgewebe ab, dann die Muskulatur, Leber, Pankreas und Nieren. Die Muskulatur kann 40 und mehr Prozent an Gewicht verlieren, die Leber 50 und mehr Prozent, auch die Gewichtsabnahme des Pankreas kann einen ähnlichen Wert ereichen. Gehirn und Rückenmark bleiben in ihren Gewichten

konstant. Auch das Herz nimmt, was außerordentlich wichtig erscheint, sicher in vielen Fällen an Gewicht ab, wenn auch manche Beobachtungen wieder für die Gewichtskonstanz des Herzens im Hunger sprechen. Es will mit der Gewichtskonstanz von Gehirn und Rückenmark, eventuell auch des Herzens, nicht gesagt sein, daß diese Organe vom Hunger verschont bleiben, vielmehr darf man annehmen, daß die lebenswichtigen Organe auf Kosten der anderen gespeist werden. Die chemische Analyse der Organe im Hunger ergibt, daß der hungernde Organismus, wie ja naheliegend, verhältnismäßig fettärmer gegenüber dem Eiweiß wird, dazu wird er relativ wasserreicher. Besonders werden die Knochen wasserreicher, Leber, Gehirn und Blut verhältnismäßig wasserärmer. Der Knochen schmilzt einen Teil seiner Aschebestandteile ab, er wird poröser, das Ossein indessen nicht kalkärmer. Das Blut wird eingedickter, es besteht Leukopenie. Aus dem Blut wird das Serumalbumin vermindert, während der Paraglobulin- und der Fibringehalt zunimmt, die molekulare Konzentration des Blutes bleibt normal. Es sistiert auch im Hungerzustand die Sekretion der Verdauungsorgane nicht vollständig. Zwar wird die Gallensekretion vermindert, doch versiegt sie nicht. Auch von seiten des Darmes ist eine Sekretion und die Bildung von Schleim zu beobachten, so kommt es auch zur Bildung des Hungerkotes aus den Sekreten des Darmes und der Galle, dem Schleim etc. Wichtig sind die Ausscheidungsverhältnisse des Harns im Hunger. Die ausgeschiedenen Harnmengen halten sich, auch wenn Hungernde ad libitum Wasser trinken, unter der Norm, weil die Hungernden im allgemeinen die Aufnahme größerer Wasserquantitäten vermeiden. Die Stickstoffmengen im Harn, anfänglich in den ersten Tagen noch groß, werden allmählich gering, vom 5., 6. Hungertage ab beträgt die tägliche Stickstoffausscheidung 5—6 *g*, eventuell noch weniger (bei Frauen 2—3*g*!). Unter den stickstoffhaltigen Substanzen im Harn tritt insofern eine Änderung ein, als nicht etwa mehr 85% des Stickstoffs als Harnstoff ausgeschieden wird, wie in der Norm, es sinkt die Harnstoffmenge prozentualiter (55—70%) und relativ vermehrt sich der Ammoniakstickstoff. Die Ursache dieser relativen Ammoniakvermehrung liegt in der gleichzeitig beim Hungernden sich findenden Acidosis. Auf diese werden wir noch weiter eingehen, weil sie von großer praktischer Bedeutung ist. Die Chlorausscheidung ist im Hunger gering. Während in den ersten Tagen der ganze Chlorvorrat aus dem Organismus eliminiert wird, sinkt allmählich die Chlorausscheidung auf Werte unter 1 *g* bis auf Spuren pro die herab. Das Verhältnis der Na- zur K-Ausscheidung wird gegen die Norm umgekehrt entsprechend der Einschmelzung des K-reicheren Organeiweißes[7]. Ferner ändert sich das Verhältnis des ausgeschiedenen Stickstoffs zur ausgeschiedenen Phosphorsäure derart, daß man annehmen muß, daß im Hunger neben dem Eiweißgewebe ein stickstoffarmes, aber phosphorsäurereicheres Gewebe in Zerfall gerät, nämlich der Knochen[8]. Sehr wichtig ist das Auftreten der Acetonkörper im Hunger. Während normale Menschen bei gemischter Kost etwa 1—3 *cg* Aceton mit dem Harn und etwa $^1/_2$ *cg* mit der Luft und keine β-Oxybuttersäure mit dem Harn ausscheiden, tritt im Hunger, wo der Organismus nur

von seinem Eiweiß und Fett lebt, eine erhebliche Vermehrung der Acetonkörper im Harn und in der Atemluft auf. Gleichzeitig werden größere Mengen β-Oxybuttersäure mit dem Harn ausgeschieden. So kann man bis zu 15 *g* täglicher β-Oxybuttersäureausscheidung und 1—3 *g* Acetonausscheidung beim Hungernden beobachten. Diese Acidosis im Hunger muß als etwas Physiologisches gedeutet werden. Sie hängt nicht zusammen mit einer Störung im Kohlenhydratstoffwechsel, sie ist nur die Folge des Fehlens der Kohlenhydrate im intermediären Stoffwechsel, bzw. des insbesondere im Verhältnis zu den Kohlenhydraten außerordentlich erhöhten Körperfettverbrauchs. (Sonst verbrennen die Fette vollständig im Feuer der Kohlenhydrate!) Eine solche Acidosis pflegt für Hungernde ohne Gefahr zu sein (physiologische Acidosis!). Die ausgeschiedenen Basen, Natron, Kali und Ammoniak sind in der Lage, beim Hungernden die Acetonkörper abzusättigen und bewirken so bei extremem Hungerzustand eine sehr geringe Acidität des Harns.

Die Ruhewerte der CO_2-Ausscheidung sinken stärker als die des O_2-Verbrauches, weil der Hungernde von Eiweiß und Fett lebt, nachdem der Glykogenvorrat aufgebraucht ist.

Der völlige Hunger mit Enthaltung des Wassers ist eine sehr seltene Erscheinung beim Menschen und kommt eigentlich nur da in Frage, wo Individuen von allen Subsistenzmitteln abgeschnitten sind, z. B. durch Verschüttung. Klinisch sind wir, selbst in den Fällen, wo durch Verschluß des Ösophagus etc. völlige Unmöglichkeit der Ernährung besteht, in der Lage, auf anderem Wege (durch Klysma etc.) Wasser zuzuführen. Auch Geisteskranke, Verbrecher, Selbstmörder, die sich der Nahrung enthalten, pflegen vom Durst so gequält zu werden, daß sie Wasser zu sich nehmen und auch die Schlafsüchtigen erwachen vorübergehend zur Aufnahme von Flüssigkeit. Die komplette Inanition mit Wasseraufnahme ist beim Menschen ein durchaus nicht so seltenes Vorkommnis. Wir sehen dabei ab von den sog. Hungerkünstlern und haben nur die Fälle im Auge, wo wir Inanition durch Verschluß der Speiseröhre, bei Melancholikern, bei Menschen, die sich das Leben nehmen wollen, finden, z. B. die Verbrecher. Symptomatisch ist dabei beim Hungernden, abgesehen von der Reduktion des Körpergewichts, ein Langsamerwerden des Pulses und der Respiration zu konstatieren. Die Körpertemperatur verhält sich tagsüber normal, nachts sinkt sie gewöhnlich etwas ab. Die geistige Tätigkeit pflegt wenig zu leiden, dagegen zeigt sich beim Menschen (wie Tiere) eine größere Anfälligkeit gegenüber Erkältungen und Infektionen. Erst unmittelbar (einige Tage) vor dem Tode pflegt unter Absinken der Temperatur ein Verfall der Kräfte einzutreten und auch geistige Depression sich einzustellen. Sehr wichtig ist das Verhältnis hungernder Menschen gegenüber der Arbeit. So fand schon *Friedrich Müller* bei den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt eine Schwächung des Herzens, deutlich besonders nach kräftigerer Muskelleistung, z. B. Treppensteigen. Es trat Atemnot, schneller Puls auf, Absinken des Blutdrucks. Es sind dies Erscheinungen, die individuell natürlich von dem Zustande des Herzens vor

dem Hungern abhängig sind, die aber im allgemeinen doch charakteristisch erscheinen, so daß man sagen kann, daß länger dauerndes Hungern zu einer nachweislichen Schwächung des Herzens führt, die allerdings, wie z. B. die Beobachtungen am Hungerkünstler Succi lehren, wieder reparaturfähig sind. Besondere Organgefühle krankhafter Natur erzeugt der Hungerzustand nicht. Das krankhafte Hungergefühl, das in den ersten 20 Stunden auftritt und von Hungerkünstlern gewöhnlich in dieser Zeit betäubt zu werden pflegt, verschwindet vollständig. Schlecht wird das Hungern von Kindern und Greisen vertragen, wenn auch die Greise gegen den Hungerzustand weniger als Kinder empfindlich sind, die überhaupt auf jede Art von Entziehungskur schlecht reagieren. Es ist die Kenntnis der Physiologie des Hungers für die klinische Beurteilung außerordentlich wichtig. Der Laie glaubt oft, wenn er als Kranker einige Tage nichts gegessen hat, verhungern zu müssen, und auch der Arzt selbst, besonders bei Verdauungsstörungen, ist über die Möglichkeit und die Ausdehnungsfähigkeit des Hungerns beim Menschen meist wenig orientiert, weshalb sich die eingehende Besprechung der natürlichen Folgen des Hungerns notwendig erwiesen hat. Anderseits darf aber auch nicht der gegenteilige Schluß gezogen werden, daß lang anhaltendes Hungern für den Organismus gleichgültig sei (s. oben das über das Verhalten des Herzens Gesagte).

b) **Inkomplette Inanition** (Unterernährung durch Hungerkost).

Wir gehen davon aus, daß ein gesundes, ausgewachsenes Individuum

bei absoluter Bettruhe	24—30	Calorien
„ gewöhnlicher Bettruhe	30—34	„
außer Bett ohne Körperarbeit	34—40	„
bei mittlerer Arbeitsleistung	40—45	„
„ starker Arbeitsleistung	45—60	„

braucht. Diese Werte gelten allerdings nur für Individuen mittlerer Ernährung. Für verschieden große, bzw. verschieden schwere Personen berechnet *Rubner* den Energiebedarf folgendermaßen:

Gewicht in *kg*	Oberfläche in m^2	Calorien des Umsatzes	Calorien pro *kg*
80	2·283	2864	35·8
70	2·088	2631	37·7
60	1·885	2368	39·5
50	1·670	2102	42·0
40	1·438	1810	45·2

Ein Mensch bleibt im Stoffgleichgewicht, wenn er eine seinem Umsatz entsprechende Nahrung erhält. Diese Nahrung wird nach Calorien bewertet und setzt voraus, daß in dieser Nahrung die stickstofffreien Stoffe (die Kohlenhydrate und Fette) zu den stickstoffhaltigen sich in einem bestimmten Ver-

hältnis halten. Bei frei gewählter Kost wird im allgemeinen das Verhältnis ein derartiges sein, daß 16—19·2% auf das Eiweiß entfällt, der Rest auf die eiweißfreien Nahrungsstoffe. Die Nahrung muß, wie gesagt, wenn der Mensch im stofflichen Gleichgewicht bleiben soll, dem Umfange nach den Umsatz decken und zweitens den Organismus vor Eiweißverlusten schützen. Unterernährung tritt ein: 1. bei Herabsetzung des Umfanges der Nahrung. Es ist dann der Umsatz des Organismus größer als dem calorischen Wert der Nahrung entspricht. 2. Wenn in der Nahrung die Eiweißstoffe sich so niedrig halten, daß Eiweißverluste für den Organismus unvermeidlich sind, sei es, daß das Mischungsverhältnis des Eiweißes in der gesamten Nahrung ein zu Ungunsten des Eiweißes verschobenes ist oder gar das Eiweiß aus der Nahrung fehlt. Eine Unterernährung tritt auch ein, wenn 3. eine vollständige Wasserentziehung stattfindet. Es ist eine derartige Wasserentziehung sogar die schwerste aller Formen der inkompletten Inanition und sie führt ebenso rasch zum Tod wie die Enthaltung von festen Nahrungsstoffen und Wasser. 4. Ist als Unterernährung auch anzunehmen ein Mangel an Salzen in der Nahrung (Salzhunger).

Wir wollen diese einzelnen Formen der partiellen Inanition allgemein besprechen und beginnen mit der wichtigsten, dem Eiweißhunger.

Es war schon berichtet worden (s. o.), daß im reinen Hungerzustand der Organismus täglich eine bestimmte Eiweißmenge umsetzt (Hungereiweißumsatz). Dieser beträgt bei einem erwachsenen Menschen, wenn der Hunger schon längere Zeit angehalten hat (10, 20 und mehr Tage), ca. 30—40 *g*. Diese Eiweißmenge ist das Minimum, das jede Nahrung zu ersetzen verpflichtet ist. Es entspricht diese umgesetzte Eiweißmenge ja nur der durch die Lebenstätigkeit zu grunde gegangenen Protoplasmamenge (Abnutzung der Organe), soll daher s t o f f l i c h der Bestand des Organismus garantiert werden, so muß jede Nahrung diesen Hungereiweißumsatz decken. Dieser ca. 40 *g* betragende Eiweißumsatz für den erwachsenen Menschen kann nun nicht durch eine Eiweißzufuhr in gleicher Höhe gedeckt werden. Es zeigt sich, daß diejenige Eiweißmenge, die zur Erhaltung des Körpereiweißes, zur Garantie des Körperbestandes notwendig ist, größer sein muß, u. zw. kann man ungefähr annehmen, daß diese bei einer Kost, die den Umsatz des Organismus gerade deckt und die aus Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate gemischt ist, mindestens 15% höher ist als der Wert des Hungereiweißumsatzes beträgt. Daraus ergibt sich, daß der erwachsene Mensch (Mann) als Minimum 50 *g* Eiweiß täglich in der Nahrung zugeführt erhalten muß bei einer calorisch ausreichenden Kost, die Frau ca. 45 *g*. Eine Nahrung, die weniger Eiweiß enthält, führt zu Eiweißverlusten für den Organismus. Um so größer sind die Eiweißverluste, je geringer die Eiweißmenge ist, bzw. je geringer der gesamte Brennwert der Nahrung ist. Eine Eiweißmenge von 50 *g* bei einem Manne täglich durch die Nahrung zugeführt, kann also diesen vor Eiweißverlusten eventuell nicht schützen, falls der Brennwert der Nahrung gegenüber dem Bedarf herabgesetzt ist. Wenn also beispielsweise ein Organismus

eine Nahrung braucht, deren Brennwert 2500 Calorien beträgt, und statt dieser Nahrung nur eine solche von 2000 Calorien zugeführt erhält, darunter eine Eiweißmenge von 50 *g*, so kann diese Verminderung des Gesamtumsatzes der Nahrung schon ein Eiweißdefizit des Organismus hervorrufen. Es ist die Größe des Eiweißumsatzes nämlich auch abhängig von dem Fettgehalt und dem Kohlenhydratgehalt der Nahrung, die beide eiweißsparend wirken, allerdings die Kohlenhydrate in viel stärkerem Maße als das Fett, so daß man speziell den Kohlenhydraten den Beinamen „Eiweißsparer" geben kann. Zulage von Kohlenhydraten zur Kost wird immer im Sinne der Eiweißsparung wirken. Je größer die Kohlenhydratzulage in der Nahrung ist, umsomehr kommt der Eiweißbedarf dem Hungereiweißumsatz nahe. Unterschreitet die Eiweißzufuhr in der Nahrung den Wert von 45, bzw. 50 *g* auch bei calorisch zureichender Kost, so kommt es zu Eiweißverlusten, s o h o c h auch die zugelegten Kohlenhydrat- und Fettmengen in der Nahrung sein mögen.

Das Bild, das chronischen Eiweißmangel hervorruft, ist das der Unterernährung. Ein Organismus, der in seiner Nahrung auf die Dauer (Wochen und Monate) zu wenig Eiweiß erhält, verfällt der Abmagerung und verhält sich genau so, als ob er überhaupt eine calorisch unzureichende Ernährung zugeführt erhält. Er wird nicht nur mager, er wird auch muskelschwächer, leistungsunfähiger und bietet die Symptome gesteigerter Erregbarkeit dar, zeigt von seiten des Kreislaufs Symptome, die auf starke Labilität des Herzens hinweisen, zeigt unter Umständen ausgesprochene (relative) Insuffizienzerscheinungen am Herzen und muß, vorausgesetzt, daß dieser partielle Eiweißhunger über längere Zeit sich erstreckt hat, den Organismus als einen minderwertigen erscheinen lassen. Die Resistenz gegenüber Infektionen ist genau so wie bei der kompletten Inanition herabgesetzt.

Um die Bedeutung der Eiweißzufuhr für die Ernährung hier zu beleuchten, sei auf den Begriff der Normalkost übergegangen. Man hat eine Kost, die für eine mittlere Ernährung und eine mittlere Arbeitsleistung, für einen normalen Durchschnittsmenschen als ausreichend angesehen werden kann, aufzustellen versucht, mit der Voraussetzung, daß diese Kost schmackhaft ist, den Magendarmkanal möglichst wenig belästigt und eine gewisse körperliche Leistungsfähigkeit garantiert. *Voit* hat als Grundlage einer solchen Kost zu allererst 118 *g* Eiweiß, 500 *g* Kohlenhydrate und 56 *g* Fett empfohlen. Sie repräsentiert einen Brennwert von 3055 Kalorien. *Voit* hält diese Nahrung für einen Menschen für ausreichend, der etwa 8—10 Stunden arbeitet. In dieser Kost liegt die Eiweißmenge wesentlich über dem sog. Hungereiweißumsatz und ist als groß zu bezeichnen. Auf einem ähnlichen Standpunkt wie *Voit* stehen auch *Rubner* und *Atwater*. Ersterer hält 127 *g* Eiweiß, letzterer 125 *g* Eiweiß in der Normalkost für notwendig. Für schwerer arbeitende Menschen, z. B. Soldaten, sieht *Voit* 145 *g* Eiweiß, *Rubner* 165 *g* Eiweiß, *Atwater* 150 *g* als erforderlich an, wobei betont sei, daß diese Zahlen sich auf einer statistischen Erhebung gründen. Gegen diese hohen Eiweißwerte ist von anderer Seite (*Siven, Chittenden*) Einspruch erhoben worden. Letzterer

zeigte an Professoren, Lehrern, Studenten, Soldaten, Athleten etc., daß man sich monatelang mit einer Kost im Gleichgewicht halten kann, die nur 27 bis 28 Calorien pro Kilo Körpergewicht beträgt, bei einer täglichen Eiweißration von 40 *g*, so daß *Chittenden* für einen Soldaten im Felde eine Kost, die nur 50 *g* Eiweiß enthält, für zureichend ansieht. Diese Anschauungen *Chittendens* werden aber auch jetzt wieder durch die Praxis völlig widerlegt. *Chittenden* hat wohl bewiesen, daß bestimmte Individuen durch Training sich mit einer Kost abfinden können, die calorisch relativ arm ist und auch relativ eiweißarm ist, die sich also gerade an der äußeren Grenze des eben möglichen Bestandes des Organismus in seinen Geweben hält, diese Kost ist aber weder zureichend für einen Organismus, der wirklich erhöhten Ansprüchen ausgesetzt ist, leistungsfähig bleiben soll, resistent gegenüber Infektionen und gegenüber den Schädigungen des täglichen Lebens und ebenso lehrt die Klinik, daß auch der Kranke unter Umständen mit einer Minimalkost sich im Gleichgewicht seines Eiweißbestandes halten kann, eine Hebung des Wohlbefindens, Hebung der körperlichen Kräfte, Leistungsfähigkeit, Erhöhung der Resistenz, Besserung wird indessen durch diese Kost nicht erreicht. Sie stellt nur eine gezwungene Anpassung für den Organismus dar, auf die wir noch weiter unten näher eingehen werden.

Die unzureichende Ernährung des Organismus hinsichtlich des Gesamtumfanges der Nahrung ist von verschiedenen Gesichtspunkten aus zu bewerten. So kann z. B. eine Ernährung mit reinem Eiweiß bei einem Organismus mit Vermeidung sämtlicher stickstoffhaltigen Nahrungsstoffe (Fette, Kohlenhydrate) geschehen. Eine derartige reine Eiweißkost beim Menschen ist indessen auf die Dauer nicht durchführbar, da wir zur Deckung des Gesamtumsatzes mindestens einer Fleischmenge von 2—3 *kg* zur Erhaltung des Caloriengleichgewichts bedürfen. Eine solche Fleischmenge vermag unser Organismus nicht zu bewältigen, dazu reichen unsere Verdauungssäfte schon nicht aus. Es würden schwere Indigestionen eintreten und anderseits würde durch den Purinreichtum der Nahrung, durch Beanspruchung der Leber in bezug auf die Harnstoffbildung eine derartige Überlastung der Leber eintreten, daß innerhalb kurzer Zeit eine Erkrankung des Organismus eintritt. Allerdings werden z. B. Entfettungskuren, wie die *Banting*-Kur, mit starker Eiweißzufuhr durchgeführt. Da diese Kur aber eine calorisch unzureichende Nahrung darbietet, so kommt es zur Einschmelzung von Fett, nicht indessen zur Einschmelzung von Körpereiweiß, und darin liegt bei unzureichender Ernährung dem Gesamtumfange der Nahrung nach der Vorteil der eiweißreichen Kost. Sie eignet sich besonders zu Entfettungskuren und vermag die Widerstandsfähigkeit des Organismus auch bei der Abmagerung zu bewahren. Entfettungskuren werden deshalb auch mit einer Diät durchgeführt, bei der zum mindesten eine Eiweißzufuhr von 120—130, eventuell mehr Gramm Eiweiß dargeboten wird. Unter solchen Verhältnissen pflegt auch die Muskulatur des Herzens nicht zu leiden, pflegt das Individuum nicht der plötzlichen Gefahr der Herzschwäche ausgesetzt zu werden, auch gegenüber Infektionen resistenter zu sein.

Eine reine Fettkost kommt praktisch beim Menschen nicht in Frage. Wird eine fettreiche, eiweißfreie Ernährung durchgeführt, so verfällt das Individuum genau so rasch dem Exitus wie bei völliger Inanition. Dasselbe gilt bis zu einem gewissen Grade auch für die reine Kohlenhydratkost, wenngleich die Kohlenhydrate doch noch mehr den Eiweißhunger in die Länge zu ziehen vermögen. Bei Leuten, die viel Kartoffeln essen oder nur von Kartoffeln leben, wird der Körper ebenfalls eiweißärmer (Eiweißhunger), dabei aber wasserreicher. Reine Kartoffelnahrung macht den Körper wenig widerstandsfähig und durch die Einschmelzung von Gewebseiweiß besonders Infektionskrankheiten gegenüber sehr anfällig. Wollte man mit den Kartoffeln den Eiweißbestand des menschlichen Organismus decken, so müßte man ihm 10 *kg* Kartoffeln zuführen.

Salzarme Ernährung (Salzhunger).

Die völlige Entziehung der Salze aus der Nahrung, die man experimentell beim Tiere durchgeführt hat, führt zu sehr schweren Erscheinungen. Vor allen Dingen führt das Fehlen von Kochsalz und Kalisalzen zur Atrophie der Muskeln, verhindert die Bildung des Ersatzes der Zellen, führt zu schwereren Störungen des Centralnervensystems, so daß die Tiere unter starkem Zittern und Muskelschwäche innerhalb weniger Wochen eingehen. Die Ausscheidung der Salze wird dabei aus dem Harn wesentlich gehemmt. Der Mensch, der täglich durch Harn und Kot ca. 32 *g* anorganischer Salze ausscheidet, wird nur selten in Salzhunger geraten. Die Kochsalzentziehung, d. h. eigentlich die Herabsetzung der Kochsalzzufuhr auf einige Gramm in der Nahrung, die man bei Nephritikern jetzt oft jahrelang und oft ohne Rücksicht auf das Allgemeinbefinden zwanghaft durchführt, zeitigt dabei auch jene Erscheinungen, die man als relativen Kochsalzhunger bezeichnen muß, die vor allen Dingen in einem Darniederliegen der Verdauung (Magen!) bestehen. Partiellen Kalimangel in der Nahrung schuldigt man weiter an für das Entstehen des Skorbuts und sicherlich spielt auch die Resorption mancher Erdkalisalze, bzw. der Mangel der Nahrung an diesen eine Rolle für das Entstehen der Rachitis. Über diese Frage müssen wir auf die einschlägigen Krankheitsbilder verweisen.

Unzureichende Ernährung, vor allem auch eiweißarme Ernährung, auf die Dauer von Monaten und Jahren treffen wir durchaus nicht so selten bei manchen Patienten an und hier ist es eine eigentümliche Erscheinung, daß der Organismus sich derartiger chronischer Unterernährung anzupassen vermag; genau so, wie manche Individuen nach *Chittenden*schen Versuchen sich durch Training auf niedere Eiweißzufuhr und niedere Nahrungszufuhr einstellen können, stellen sich manche Menschen auf eine derartige Nahrung jahrelang ein, beispielsweise Vegetarianer. Die ausgesprochene Magerkeit stellt dabei zunächst das einzige dar, was uns an diesen Menschen auffällt. Die Tatsache aber, daß im Laufe der Jahre auch noch so überzeugte Anhänger der Unterernährungskost auf diesem oder jenem Wege zu einer

reichlicheren Normalkost, vor allen Dingen auch mit höherer Eiweißmenge, übergehen müssen, teils weil ihre Leistungsfähigkeit im Laufe der Zeit nachläßt, teils weil interkurrente Krankheiten sie zwingen, gibt uns die Überzeugung, daß partielle Inanition sowohl wie auch die Anpassung an niedere Eiweiß- und niedere Nahrungszufuhr so wenig gerechtfertigt und als anomal zu betrachten sind, wie die dauernde Überfütterung des Organismus vor allen Dingen mit eiweißreichen Stoffen. Eine Eiweißzufuhr von 100—120 *g* Eiweiß täglich bei einer calorisch zureichenden Kost muß nach allen ärztlichen und physiologischen Erfahrungen als das beste Mittelmaß bezeichnet werden, bei dem die persönliche Resistenz, wie auch die Kraft des Organismus und das Wohlbefinden am besten gewährt wird. Partielle Unterernährungskuren müssen als therapeutisches Mittel dem Arzte zur Verordnung überlassen bleiben, wahllos angewendet bewirken sie auf die Dauer nur Schädigungen des Organismus. In dieser Beziehung verweisen wir auf das S. 414 Gesagte.

Wir sind hier nicht auf die Bedeutung der „Vitamine“ *Funks* eingegangen; daß gewisse eiweißhaltige Stoffe in der Nahrung unbedingt zur Aufrechterhaltung der Gesundheit notwendig sind, beweisen die Beobachtungen der Ernährung mit geschältem Reis (cf. hierzu das Kapitel „Beri-Beri“ bei *Schilling,* Handbuch für Tropenkrankheiten, II).

Einige Anhaltspunkte zur Beurteilung des Ernährungszustandes aus dem Harn (quantitative und qualitative Prüfung).

Es ist wichtig, namentlich da, wo die Schnelligkeit der Unterernährung und der Grad nicht ohneweiters übersehen werden kann, Harnuntersuchungen heranzuziehen. In dieser Hinsicht seien einige kurze Bemerkungen hier eingefügt.

Komplette Inanition wie vorübergehendes Fehlen der Kohlenhydrate in der Nahrung führt zum Auftreten einer Acidosis. Daher positive Acetonprobe und *Gerhardt*sche Eisenchloridprobe; der Harn dreht alsdann links.

Das trifft auch für den Diabetiker selbst leichter Observanz zu, wenn ihm vom Arzte plötzlich die Kohlenhydrate entzogen werden; das wird gewöhnlich in der Praxis von Ärzten falsch gedeutet und dann oft zum Anlaß der Durchführung einer Haferkur etc. genommen.

Bei längerem Fehlen der Kohlenhydrate (indessen nicht im kompletten Hunger) verschwindet die Acidosis wieder langsam. (Gewöhnung an die kohlenhydratfreie Diät.)

Kompletter Hunger geht mit sehr niedriger Salz- und speziell Kochsalzausscheidung einher. Normalerweise beträgt bei mittlerer Ernährung die Kochsalzausscheidung durch den Harn 10—15 *g*! Im Hunger nur wenige Gramm! Eine quantitative Kochsalzbestimmung im Harn ist daher wichtig zur Beurteilung der Inanition.

Wichtig ist auch die Feststellung der ausgeschiedenen Stickstoffmenge. Voraussetzung ist dabei die Feststellung der in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnmenge und die Bestimmung des Gesamtstickstoffs in diesem. Der normale Mensch scheidet bei mittlerer Ernährung zwischen 10—20 *g* N. durch den

Harn aus. Sehr niedrige Stickstoffwerte finden sich bei protrahierter (kompletter oder partieller) Inanition. Toxischer Eiweißzerfall vergrößert oft den Wert enorm. Bei Pneumonie, akuten Exanthemen kann man trotz Enthaltung der Nahrung Werte von 20—30 *g* finden! Die Harnsäureausscheidung ist kein Maßstab für den Ernährungszustand.

II. Unterernährung auf der Basis gesteigerten Umsatzes.

Gegenüber den gewöhnlichen Umsatzwerten finden sich Steigerungen des Umsatzes beim Menschen unter dem Einfluß innersekretorischer Stoffe. So gibt es sehr erhebliche Umsatzsteigerungen unter dem Einfluß der inneren Sekretion der Schilddrüse. Man kann durch länger dauernden innerlichen Gebrauch von tierischer Schilddrüse bzw. Jodothyrin den Umsatz des Menschen auf Werte von 15—20% über die Norm erhöhen, wobei allerdings der längere Gebrauch dieser Schilddrüsenstoffe Voraussetzung ist. Diese Steigerung des Umsatzes bezieht sich sowohl auf die Steigerung des Eiweißumsatzes, wie auch auf die Steigerung des eiweißfreien C-haltigen Materials. Therapeutisch macht man, wie schon bei der Besprechung der Fettsucht hingewiesen ist, unter Umständen bei der Entfettungskur davon Gebrauch. Unterernährung dauernden Charakters auf Grund eines künstlichen Hyperthyreoidismus kann hier vollkommen aus der Besprechung fortbleiben, da es praktisch als etwas Undenkbares nicht in Frage kommt. Viel wichtiger ist der endogene Hyperthyreoidismus, dessen prägnantesten Ausdruck wir in der *Basedow*schen Krankheit finden. Wir sprechen bei der *Basedow*schen Krankheit speziell von Hyperthyreoidismus, solange noch solche Umsatzsteigerungen nachweisbar sind. Erst in dem Moment, wo der Hyperthyreoidismus durch Reduktion der Umsatzwerte auf die Norm geschwunden ist, sind die thyreotoxischen *Basedow*-Erscheinungen in ihrer Hauptbedeutung zum Verschwinden gebracht. Diese Umsatzsteigerungen beim *Basedow*-Kranken betragen oft fast das Doppelte der normalen Umsatzwerte. Diese Umsatzsteigerungen im Verlauf der *Basedow*schen Krankheit sind nicht andauernde. Es gibt Perioden im Verlauf der *Basedow*schen Krankheit, z. B. im Beginn, wo die Umsatzsteigerungen prägnant sind, dann vermindert sich die Größe des Umsatzes, führt in eine Periode verhältnismäßig nur wenig gesteigerten Umsatzes, dann können wieder Exacerbationen eintreten, in denen der Umsatz sich wieder zu enormen Werten steigert. Andere *Basedow*-Fälle wieder zeigen andauernd einen gleichmäßig gesteigerten Umsatz. Daß dieser in jener Beziehung mit der Schilddrüse in Zusammenhang zu bringen ist, lehren experimentell-therapeutische Erfahrungen, nach denen die Teilexstirpation der Schilddrüse die Umsatzsteigerung zum Schwinden zu bringen vermag, annähernd proportional der Größe des exstirpierten Schilddrüsenanteils. Bedenkt man, daß für den normalen Menschen die Deckung des Umsatzes bei normaler gemischter Kost durch den Hunger und Appetit vollauf zu regeln ist, ferner durch das Sättigungsgefühl, das anderseits die Verdauungs-

organe gerade soweit in Anspruch nehmen läßt, daß diese vollauf beschäftigt sind und darüber hinaus nur verhältnismäßig wenig mehr beansprucht werden können, ohne die Gefahr der Indigestionen herbeizuführen, so wird es verständlich, daß der *Basedow*-Kranke, dessen Appetit und Leistungsfähigkeit nicht etwa proportional der Steigerung des Umsatzes wächst, nicht im stande ist, eine seinen Umsatz befriedigende Kost zu sich zu nehmen. Beispielsweise gibt es *Basedow*-Kranke, die nur mit einer Nahrung befriedigt werden können, deren Calorien für 24 Stunden berechnet 4000—5000 beträgt und noch mehr. So erklären sich die rapiden Gewichtsstürze der *Basedow*-Kranken, welche durch die Schwäche infolge der thyreotoxischen Eiweißeinschmelzungen besonders bedeutungsvoll werden.

So wird es auch erklärlich, wenn man bei *Basedow*-Kranken Abmagerung zweiten und dritten Grades antrifft, Abnahme des Körpergewichts innerhalb von 14 Tagen um 30%, d. h. Werte, die noch über die Körpergewichtsabnahme hinausgehen, die man bei kompletter Inanition antrifft. Für den Arzt ist die Beurteilung dieses thyreotoxischen Unterernährungszustandes von außerordentlicher Wichtigkeit. Er muß aus ihm den Grad der thyreotoxischen Stoffwechselsteigerung gewissermaßen indirekt zu erkennen versuchen und wird es am einfachsten aus der Berechnung des täglichen Körpergewichtsverlustes unter Berücksichtigung der dargereichten Nahrung tun können. Diese Berechnung beansprucht nicht etwa, ein Maßstab für die exakte Beurteilung des Gesamtumsatzes zu sein, sie ist nur e i n Maßstab für die Beurteilung des Falles hinsichtlich der Indikation zu chirurgischer Therapie und muß als Indicator zur Durchführung einer Ruhekur zwecks Herabsetzung der Umsatzsteigerung und Bestimmung der zu verabreichenden Kost dienen. Wenn beispielsweise ein *Basedow*-Kranker innerhalb von 20 Tagen bei frei gewählter Kost, u. zw. einer solchen, mit der er früher sein Auslangen gefunden hat (Erhaltung des stofflichen Körpergleichgewichts) plötzlich 5% seines Körpergewichts verliert, so kann man nach den Erfahrungen, die man bei kompletter Inanition gemacht hat (s. o.), berechnen, daß hier zirka eine Umsatzsteigerung stattgefunden hat über den Calorienwert der Nahrung hinaus, die pro Kilo Körpergewicht etwa 10 Calorien beträgt. Die therapeutische Konsequenz muß dann die sein, daß eine Kost verabreicht wird, die eine solche Mehrzulage von 10 Calorien pro Kilo Körpergewicht gibt. Dabei betonen wir ausdrücklich, daß das Schwergewicht einer solchen Ernährung hauptsächlich auf dem Reichtum an Kohlenhydraten basieren soll und daß auch die Eiweißzufuhr beim *Basedow*-Kranken wegen der großen Neigung zur Einschmelzung des Eiweißes nicht zu gering bemessen sein darf (nicht unter 100—120 *g*). Da indessen kohlenhydratreiche Kost für die *Basedow*-Kranken zu voluminös zu sein scheint bei einem z. B. auf das Doppelte gesteigerten Umsatz, so wird man in vielen Fällen gezwungenermaßen zu einer Bevorzugung der Fette greifen müssen, muß dann aber für höhere Eiweißzulagen in der Nahrung Sorge tragen, weil die Fette verhältnismäßig schlechtere Eiweißsparer sind.

Der Hyperthyreoidismus als endogener, umsatzsteigernder Faktor kommt praktisch wohl als einzigster in Frage. Umsatzsteigerungen durch Sekrete anderer Drüsen spielen praktisch keine Rolle. Wir verweisen in dieser Beziehung auf die entsprechenden Ausführungen im Kapitel: „Innere Sekretion“.

III. Unterernährung in Krankheiten.

Wohl selten wird eine länger andauernde Krankheit ohne Abmagerung für den Kranken einhergehen. Das ist eine alte praktische Erfahrung, mit der sich der Arzt und Laie abgefunden hat, und ganz besonders galt schon seit jeher das Fieber als zehrend, ja man hatte sich schon im Altertum bis in unsere Zeit hinein mit der zehrenden Wirkung des Fiebers so weit abgefunden, diese sogar so stark überschätzt, daß man den Fiebernden nicht einmal Nahrung darzubieten wagte, um nicht das Fieber anzufachen und den Kranken dadurch zu schädigen. Noch ein Kliniker wie *Traube* lehrte, daß das Fieber am Krankenbett das Resultat sei der durch den Krankheitsprozeß erzeugten Wärme, weniger derjenigen Temperaturherabsetzung, die durch magere und sparsame Fieberkost bewirkt werde. Erst die letzten Dezennien haben uns die Überzeugung gebracht, daß es auch gilt, den fiebernden Kranken, wie allen Kranken, den Körperbestand nach Möglichkeit zu erhalten, ja daß in dieser Erhaltung des Körperbestandes ein wichtiges Moment für die Gesundung des Organismus zu suchen ist. Die Abmagerung jedes Kranken in erster Linie ist bedingt durch die Verminderung der Eßlust und dadurch verringerte Nahrungsaufnahme, oft primär beruhend in der Schwäche der Verdauungsorgane (Sekretion und Resorption). Die Unterernährung pflegt in vielen Fällen weiter zum Teil auch bedingt zu sein durch eine Umsatzsteigerung, u. zw in jenen Fällen, wo infektiös-toxische Prozesse eine Rolle spielen. Es ist die Abmagerung schließlich auch denkbar und erklärbar durch die primäre erhebliche Resorptionsverminderung der Ingesta im Darmkanal.

Als die wichtigste Form der Abmagerung wollen wir hier diejenige besprechen, die bei infektiös-toxischen Erkrankungen zu finden ist. Man hat früher die Vermehrung des Umsatzes durch das Fieber im allgemeinen überschätzt. Heute wissen wir, daß durch Infektionen allerdings vermehrter Eiweißumsatz zustande kommt und daß auch der Gesamtumsatz durch das Fieber selbst gesteigert wird, aber diese Steigerungen des Gesamtumsatzes betragen im allgemeinen höchstens 20% der Werte der Norm und auch die Eiweißumsatzsteigerung ist keine derartige, daß sie nicht jederzeit bei entsprechender Funktionstüchtigkeit des Darmes durch eine kohlenhydratreiche und verhältnismäßig eiweißreiche Kost ausgeglichen werden könnte. Wenn wir daher von der Unterernährung bei infektiös-toxischen Krankheiten sprechen, so verstehen wir in der Hauptsache die Unterernährung, wie sie durch Darniederliegen der Verdauungsfunktionen bedingt wird mit der besonderen Stigmatisierung eines gesteigerten Eiweißstoffwechsels, der naturgemäß bei länger dauernder ungenügender Ernährung zu erheblicheren

Eiweißverlusten des Organismus führen muß, und darin liegt die krankhafte Bedeutung dieser Form der Unterernährung. Während selbst ein dauernd unterernährtes, sonst aber infektionsfreies und als solches gesundes Individuum sehr bald sich an niedrige Eiweißzufuhr und verminderte Nahrungszufuhr, falls diese nicht zu abnorm tiefe Werte hat, einstellen kann, ist eine derartige Adaptierung an den niederen Umsatz bei Infektionskrankheiten schwer möglich, weil eben dauernd abnorme toxische Eiweißverluste zustande kommen, und diese abnormen toxischen Eiweißverluste sind es, die in erster Linie starke Reduktion der Muskulatur, ja überhaupt des gesamten Protoplasmas bewirken, die zur Schwächung des Körpers führen, zum Darniederliegen des Kreislaufs (Herabsetzung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes), die die Ernährungsstörung der Gewebe verursachen, Neigung zu Decubitus, Neigung zu Thrombosenbildung hervorrufen etc. und die so die Resistenz des Organismus wesentlich herabsetzen und ihn der originären Infektion gegenüber weniger widerstandskräftig machen und auf der andern Seite immer wieder dazu die Neigung zu interkurrenten Krankheitserscheinungen erzeugen. Darum kommt dieser Abmagerung in fieberhaften, durch toxischen Eiweißzerfall bedingten Krankheiten eine große klinische Bedeutung zu. *v. Leiden* hat schon im Jahre 1869 darauf aufmerksam gemacht, daß nach seinen zahlreichen Bestimmungen über die Gewichtsverluste im Fieber ein Typhuskranker, bei dem die Nahrungsaufnahme nach den alten Prinzipien geleitet würde („Suppendiät"), in etwa 8 Wochen soviel an Körpergewicht verliert, daß dadurch der Tod infolge Inanition zu erwarten stünde. Die heutige Therapie der Infektionskrankheiten hat zu einer völligen andersartigen Auffassung in der Ernährungstherapie geführt. Eine vollständige Hungerdiät wird bei längerdauernden fieberhaften Krankheiten wohl in den seltensten Fällen in Frage kommen. Wenn wir nun die Gewichtsverluste bei akuten, mit fieberhaften Erscheinungen einhergehenden und schnell verlaufenden Krankheiten werten, z. B. Pneumonie, Scharlach, Masern etc., so finden wir, trotz einer versuchsweisen Ernährung mit calorienreicheren Nahrungsstoffen, Gewichtsverluste, die oft weit über die eines komplett Hungernden hinausgehen. Es ist da allerdings der vermehrte Umsatz des Wassers mit anzuschuldigen. Die Wasserverluste Fiebernder sind größer als beim normalen Menschen. Bei der Pneumonie, beim Scharlach und Masern und anderen Infektionen sind große Wasserverluste, die zu starken Gewichtsstürzen innerhalb kurzer Zeit führen können, unvermeidbar. Daneben finden sich dann tägliche Umsatzwerte des Eiweißes zur Zeit der Fieberhöhe, die bei weitem über die Werte hinausgehen, wie man sie bei kompletter Inanition nach den Erfahrungen an Hungerkünstlern beobachten kann. (Man kann da doppelte und 3fache Umsatzwerte finden!) Dieser vermehrte Eiweißumsatz ist weiter nichts wie der Ausdruck für das gesteigerte Untergehen des Protoplasmas. Bei akut-fieberhaften Krankheiten diesen Protoplasmauntergang gewissermaßen von vornherein durch eine entsprechende eiweißreiche Kost bekämpfen zu wollen, ist aber ein Ding der Unmöglichkeit. Nur für den Typhus gilt (wie natürlich auch die chronischen Infektionen) infolge seines protrahierten fieber-

haften Verlaufs die Ausnahme, denn hier sind wir in der Tat in der Lage, mit unseren heutigen Kenntnissen des Stoffwechsels und der Ernährung der Gewebsreduktion weitgehendst zu begegnen. Man kann in einzelnen Fällen den Typhuskranken nach dem Überstehen der fieberhaften Periode oft als fetteres Individuum in die Rekonvaleszenz hinübergehen lassen, während allerdings bei akuten exanthematischen Erkrankungen, überhaupt bei den akuten Infektionskrankheiten ein derartiger Ausgleich durch die Ernährung unmöglich ist, ja auch nicht nötig ist. Man kann nach unseren Beobachtungen eine Minderung des Körpergewichts für 10 Tage fieberhafter Periode und einer Ernährung, die im allgemeinen nur flüssig ist, bei der die Eiweißzufuhr eine minimale ist und deren Calorienwert vielleicht auf 500—600 beträgt, auf ca. 10% des Körpergewichts berechnen, wobei allerdings die Voraussetzung gemacht werden muß, daß die Fieberwerte sich in der Breite ausgesprochener Fiebertemperaturen bewegen. Bei chronischen Infektionskrankheiten, wie der Lungentuberkulose beispielsweise, darf man derartig hohen Gewichtsverlusten, die teils durch Wasserverluste, teils durch erhöhte Einschmelzung von Eiweiß (Zugrundegehen protoplasmatischer Substanzen etc.), teils durch Fetteinschmelzung bedingt sind, nicht im entferntesten begegnen. Gewiß sind toxische Einflüsse in manchen Perioden der gesteigerten Aktivität auch bei der Lungentuberkulose im Decursus morbi zu verzeichnen, daher plötzliche Abmagerung ein sehr wichtiges Symptom für die Aktivität des Prozesses. Im allgemeinen aber vermag der Lungentuberkulöse mit einer der Norm angepaßten Nahrung auch zu Zeiten leicht febriler Temperaturen seinen Umsatz zu befriedigen. Das gilt für alle chronischen Infektionen und chronischen Krankheiten!

Ein Wort nur noch über die Ernährung bei akuten Infektionskrankheiten! So intensiv toxische Einschmelzungen des Eiweißes in erster Linie hier auch sein können, so ist — wie schon betont — damit nicht die Notwendigkeit gegeben, durch die Nahrung diesen Verlust zu decken; man sorge nur für reichliche Flüssigkeitszufuhr, Zufuhr leicht resorbierbarer Nahrungsstoffe, wobei Kohlenhydrate und Eiweiß eine größere Rolle spielen mögen, ganz gleichgültig, ob es gelinge, den Umsatz zu decken oder nicht. Der Gewebsaufbau in der Rekonvaleszenz pflegt nach akuten Infektionen ein großer zu sein: hier hat die Ernährungstherapie dann einzusetzen. Nur der Typhus und chronische Krankheiten erfordern eine sofort durchgeführte Ernährungsanpassung an den Umsatz, um die Kräfte zu erhalten.

Anhangsweise sei noch darauf hingewiesen, daß auch bei chronischen, nicht infektiösen Krankheiten, z. B. destruierenden Arthritiden, wenn sie zu einer Bewegungshinderung der Kranken führen, bei chronischen Lungenkranken, wenn starke Säfteverluste da sind, bei Darmerkrankungen etc. oft Ernährungszustände sich finden, die wir als Magerkeit zweiten und dritten Grades zu klassifizieren haben. Derartige Störungen haben meist ihren Grund in einer durch die Krankheit bedingten Circulationsschwäche und daraus resultierenden Minderwertigkeit des Darmkanals, in einer verminderten

Turgescenz der Gewebe, die auch wieder zu einer Herabsetzung des Nahrungsaufnahmereizes, zu Anämie etc. führt. Auch arterielle Veränderungen, z. B. im Splanchnicusgebiete, mögen, wie schon oben angedeutet wurde, sowie bei der Arteriosklerose, regressive Ernährungsstörungen verursachen. Alle diese Krankheiten aber, auch wenn sie ohne Fieber und ohne Toxinbildungen einhergehen, bieten ein gleiches mit Eiweißeinschmelzung der Organe einhergehendes Bild des Marasmus mit allen Störungen der Haut und der Gewebe, wie sie auch bei Infektionen zu beobachten sind. Schließlich sei auch noch darauf aufmerksam gemacht, daß ausgesprochene Störungen der Darmverdauung (Pankreaserkrankungen) durch Ausfall desjenigen inneren Hormons, das die Resorption des Darmes anregt, schwere Erkrankungen der Darmwand (Tuberkulosis, Amyloidis) zu Resorptionsstörungen führen können, die sehr bald erhebliche Grade von Abmagerung zur Folge haben. Auf diese einzugehen, erübrigt sich hier. Es werden diese Resorptionsstörungen im einzelnen bei den Pankreaserkrankungen und Darmerkrankungen beschrieben werden.

IV. Kachexie.

Der Begriff der Kachexie ist bereits auf S. 138 von *Umber* erörtert worden. Bezüglich der Frage der gleichzeitig resultierenden Abmagerung sei vor allen Dingen auf das prinzipiell Wichtigste der Kachexie hingewiesen, d. h. Eiweißverluste, die durch keine Ernährung aufzuhalten sind. Also weder eine eiweißreiche, noch eiweiß-kohlenhydratreiche Diät ist in solchen Fällen im stande, den toxischen Zerfall, wie wir ihn bei Carcinomkranken, ferner bei anderen Krankheiten, wie Sarkom, manchen Blutkrankheiten etc. zur Beobachtung bekommen, zu beseitigen. (Gegensatz zur Abmagerung bei anderen chronischen Krankheiten.) Wenn auch das Wesen der Kachexie viel weniger etwa in der dauernden Vermehrung des Eiweißumsatzes gegenüber der Zufuhr besteht, sondern vielmehr in einer Degeneration wertvollen Protoplasmas, z. B. des Herzens, des Blutes etc., so ist doch eine entsprechende Überernährung in der Lage, wenigstens manchmal die Konsumtion hinauszuschieben. Es erübrigt sich, hier auf das Wesen dieses toxischen Eiweißzerfalls einzugehen, der des näheren von *Umber* auseinandergesetzt wurde. Wir heben nur noch einmal hervor, daß die sog. Krebskachexie, die Kachexie bei andersartigen bösartigen Geschwülsten sehr schnell extreme Grade von Abmagerung herbeizuführen in der Lage ist. Es kommt dabei allerdings auf die Art und den Sitz der Geschwulst an. Durchschnittlich aber führt z. B. Magencarcinom von dem Tage, wo es evident zu werden beginnt, innerhalb einer Frist von ca. 6 Monaten zu einem solchen Grad kachektischer Abmagerung, daß der Exitus unvermeidbar ist.

V. Abmagerung durch Stoffwechselkrankheiten.

Diejenige Stoffwechselkrankheit, die in erster Linie Abmagerung erzeugt, ist der Diabetes, u. zw. die schwere Form. Nicht umsonst nennen die Franzosen letzteren den Diabète maigre. Der Übergang eines Diabetes zur

schweren Form wird auch meist durch starke Gewichtsstürze erzeugt, so daß die Patienten in Abmagerung zweiten, ja dritten Grades innerhalb kurzer Zeit verfallen. Es sind dabei die zu beobachtenden Gewichtsstürze größer als sie etwa sich durch Inanition erklären ließen. Im einzelnen auf diese Störung einzugehen, erübrigt sich. Sie sind ausführlich in der Abhandlung über den Diabetes mellitus besprochen worden. Des Zusammenhangs wegen haben wir sie hier nur erwähnt. Daß diese Abmagerung nicht bloß Gewichsreduktion bedeutet, sondern sehr häufig auch qualitative Veränderung bestimmter Gewebe im schweren Diabetes (Hautatrophie, Pigmentation etc.), sei noch angeführt.

Die Therapie der Abmagerung [9], [10].

(Überernährungskuren.)

Die Therapie jeder Abmagerung erstrebt die Gewichtszunahme des Kranken durch Gewebsansatz. Die Gewichtszunahme ist dabei als Maßstab zu betrachten. Von vornherein sei auf die Tatsache hingewiesen, daß geringe Gewichtszunahmen durch Wasserretention vorgetäuscht werden können. Das beobachtet man beispielsweise bei Leuten nach starken Wasserverlusten durch Diarrhöen, bei Nephritikern im Zustande der Wasserretention u. a. Bei letzteren kann sogar Gewichtszunahme mit Gewebseinschmelzung einhergehen. Man wird also nur dann Gewichtszunahme mit Gewebsansatz identifizieren können, wenn sich die Werte in stetig aufsteigender Linie halten und mit einiger Wahrscheinlichkeit die Wasserretention an sich ausgeschlossen werden kann, wobei auch auf das Moment subjektiven Wohlbefindens, wie die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit ein größeres Gewicht gelegt werden muß. Der Gewebsansatz kann in Aufspeicherung von Fettgewebe bestehen, er kann aber auch gleichzeitig in Aufspeicherung von Eiweiß bestehen. Indessen ist gerade über diesen Punkt einiges zu sagen. Die sog. Eiweißmast ist bei einem sich im stofflichen Gleichgewicht befindlichen Menschen auch unter der Voraussetzung eines gewissen Grades von Magerkeit nicht möglich. Wenn manche Autoren, z. B. *Bornstein,* angeben, daß Verabreichung von Eiweißpräparaten eine für den Körper positive Stickstoffbilanz in vielen Fällen verursacht, so bedeutet das noch keineswegs Eiweißansatz, sondern ist nur zurückzuführen auf eine Retention von sog. circulierendem Eiweiß im Organismus, das bei der nächsten Gelegenheit wieder verloren geht. Durch noch so große Zulagen von Eiweiß in der Nahrung ist es prinzipiell nicht möglich, Eiweißansatz zu erzielen. Nur unter folgenden Voraussetzungen kommt Eiweißansatz als Protoplasmabildung in Frage: erstens beim wachsenden Organismus, zweitens beim trainierenden Organismus, wobei eine Zunahme der Muskelsubstanz stattfindet, drittens bei einem unterernährten Organismus, sei es, daß seine Unterernährung Folge kompletter oder inkompletter Inanition war, bei letzterer vor allen Dingen in der Voraussetzung, daß die Eiweißzufuhr eine relativ zu geringe war, und schließlich kommt nach infektiös-toxischen Eiweißzerfall der Eiweißansatz in Frage, den wir in specie als Rekonvaleszenteneiweißansatz auffassen. So z. B.

kann nach einem Typhus der Eiweißansatz ein enormer sein und ist, was das Wesentlichste ist, auch möglich, selbst wenn in der Rekonvaleszenz der Gesamtbrennwert der Nahrung ein verhältnismäßig geringer ist und die mit der Nahrung gereichten Eiweißmengen sich niedrig halten. Sowohl im Wachstum wie beim Training, wie nach der Rekonvaleszenz infektiöser Krankheiten besteht mithin eine große Tendenz zur Aufnahme von Eiweiß als Gewebseiweiß. Umgekehrt betonen wir, daß in der Periode der Einwirkung infektiös-toxischer Momente zwar die Möglichkeit gegeben ist, diesen infektiös-toxischen Eiweißzerfall durch reichliche Zufuhr von Eiweiß in der Nahrung hintanzuhalten. Es ist aber gerade in dieser Periode dieses Aufhalten von Eiweißverlusten technisch nur durch große Eiweißzulagen bzw. Kohlenhydrateiweißzulagen in der Nahrung zu erzielen und unendlich viel schwerer zu erzielen als wie in der Rekonvaleszenz, wo die Eiweißgewebsbildung mit den geringsten Eiweißmengen schon zu stande kommt. Es wird das für die praktische Frage der Ernährung Infektiöskranker von Wichtigkeit sein. Man wird in akuten Infektionskrankheiten nicht gewaltsam den Wiederersatz von zerfallenem Gewebseiweiß durch große Eiweißmengen in der Nahrung aufzuhalten versuchen. Man wird mit einiger Vorsicht nur Eiweißmengen zuführen, die nach Möglichkeit das Eiweißdefizit herabdrücken, dabei aber den Kranken hinsichtlich der Aufnahme der Kost durch Belastung seines Verdauungsapparats keine zu großen Beschwerden verursachen. Dagegen soll die Kost speziell den Eiweißansatz begünstigen in der Rekonvaleszenz und im Muskeltraining.

Fettansatz ist jederzeit leicht zu erzielen und ist lediglich zu werten vom Standpunkte der Einnahmen und Ausgaben durch den Körper. Selbst den Fettzerfall, wie übrigens auch den Eiweißzerfall der *Basedow*-Kranken ist man durch eine kalorisch gleichwertige Kost zu beheben in der Lage, ja es kann, wie z. B. die Beobachtungen von *Alt* auf dem Kongreß für innere Medizin 1906 gelehrt haben, sogar durch eine entsprechende kalorisch hochwertige Kost unter solchen Umständen noch zur Gewichtszunahme kommen. In allen Formen der Unterernährung wird, sofern nicht pathologischer Eiweißzerfall besteht (Krebskachexie u. ä.), die Abmagerung aufgehalten und in Körpergewichtszunahme übergeführt durch eine calorisch hochwertige Kost. Diese Kuren nannte man früher Mastkuren, ein Ausdruck, der, wenig schön, der Landwirtschaft entnommen ist und dieser auch reserviert bleiben kann. Solche Überernährungskuren sind in starrer Form, wie manche Entfettungskuren, berühmt geworden, z. B. die Kur von *Weir-Mitchell* bei hysterischen Personen, die isoliert und nur der Pflege eines Arztes und einer Pflegerin überlassen wurden. *Weir-Mitchell* hielt die Kranken im Bett, verordnete ihnen zunächst Milch, die er ihnen alle 2 Stunden zu 100 cm^3 reichen ließ, wobei er allmählich die Zufuhr vergrößerte, so daß er schon in 4 Tagen auf 3 *l* Milch kam. Dann gab er Zusätze von Weißbrot, Kartoffelmus, schließlich Fleisch, Brot und Gemüse. Die einzigste Körperbewegung, die er dem Kranken auferlegte, war die Massage.

Burkart modifizierte diese Kost etwas; so gab er am ersten Tage:

$7^1/_2$ Uhr $^1/_2$ *l* Milch;
10 „ $^1/_2$ *l* Milch;
$12^1/_2$ „ Suppe mit Ei, 50 *g* gebratenes Fleisch, Kartoffelbrei;
$3^1/_2$ „ $^1/_2$ *l* Milch;
$5^1/_2$ „ $^1/_2$ *l* Milch;
8 „ $^1/_2$ *l* Milch, 50 *g* kaltes Fleisch, Weißbrot und Butter.

Vom zweiten Tag ab werden täglich zwei Zwiebacke mehr zugelegt bis zum fünften Tag:

$7^1/_2$ Uhr $^1/_2$ *l* Milch, 2 Zwiebacke;
$8^1/_2$ „ Kaffee mit Sahne, Weißbrot mit Butter;
10 „ $^1/_2$ *l* Milch, 2 Zwiebacke;
12 „ $^1/_2$ *l* Milch;
1 „ Suppe mit Ei, 100 *g* Fleisch mit Kartoffeln, 75 *g* Pflaumenkompott;
$3^1/_2$ „ $^1/_2$ *l* Milch, 2 Zwiebacke;
$5^1/_2$ „ $^1/_3$ *l* Milch, 2 Zwiebacke;
8 „ $^1/_2$ *l* Milch, 60 *g* Fleisch, Weißbrot mit Butter;
$9^1/_2$ „ $^1/_3$ *l* Milch, 2 Zwiebacke.

Am siebenten Tag werden um $8^1/_2$ Uhr 80 *g* Fleisch zugegeben.

Am achten Tag werden um 1 Uhr 150 *g* Fleisch und 125 *g* Pflaumenkompott gegeben.

Am neunten Tag werden um 1 Uhr 200 *g* Fleisch gegeben, um 8 Uhr abends 80 *g* Fleisch.

Der Speisezettel des zwölften Tages lautet dann:

$7^1/_2$ Uhr $^1/_2$ *l* Milch, 2 Zwiebacke;
$8^1/_2$ „ Kaffee mit Sahne, 80 *g* Fleisch, Weißbrot mit Butter und gerösteten Kartoffeln;
10 „ $^1/_4$ *l* Milch, 3 Zwiebacke;
12 „ $^1/_2$ *l* Milch;
1 „ Suppe mit Ei, 200 *g* Fleisch, Kartoffeln, Gemüse, 125 *g* Pflaumenkompott, süße Mehlspeisen;
$3^1/_2$ „ $^1/_2$ *l* Milch, 2 Zwiebacke;
$5^1/_2$ „ $^1/_3$ *l* Milch, 2 Zwiebacke;
8 „ $^1/_2$ *l* Milch, 80 *g* Fleisch, Weißbrot mit Butter;
$9^1/_2$ „ $^1/_3$ *l* Milch, 2 Zwiebacke.

Bei dieser Kost wird dann vier Wochen geblieben; damit führt man täglich dem Individuum 195·5 *g* Eiweiß, ca. 100 *g* Fett und 413 *g* Kohlenhydrate, in Summa 3642·0 *g* Calorien zu.

In dieser Kost, deren Befolgung z. B. für normal genährte hysterische Individuen falsch wäre, denn sie würden dadurch fettsüchtig werden, liegt der Fehler in der Zufuhr des Eiweißes, weil es keine Eiweißmast gibt; denn alles Eiweiß, was in der Nahrung zugeführt wird, selbst wenn es Werte von

100—120 *g* pro die stark überschreitet, wird sofort wieder umgesetzt, und sollten kleinere oder größere Stickstoffmengen einmal erspart werden, so gehen sie bei der nächsten Gelegenheit, d. h. sobald die Eiweißzufuhr wieder etwas heruntergeht, wieder verloren. Große Eiweißzufuhr bedeutet aber angesichts der specifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes eine irrationelle, verschwenderische Überernährung. Überernährungskuren, die den Zweck verfolgen, Fettgewebe zum Ansatz zu bringen, müssen ihr Heil vor allen Dingen in der Zufuhr von Kohlenhydraten und in zweiter Linie in der Zufuhr von Fett suchen. Darin fehlt die *Weir-Mitchell*sche bzw. *Burkart*sche Kur, da Eiweißmengen von 100—120 *g* pro die vollständig ausreichend sind, ja bei Überernährungskuren besser noch niedriger bemessen werden sollen. Im Gegensatz zum Eiweiß sind aber Kohlenhydrate und Fette in ihrer specifisch-dynamischen Wirkung weit geringer, so daß z. B. von Kohlenhydraten und Fetten rund 90% von den über den Calorienbedarf zugeführten Calorien als Fett, zum geringen Teil auch als Glykogen eingespart werden können.

Von diesem Gesichtspunkt aus ist jede Überernährungskur leicht zu gestalten. Man berechnet sich unter Beziehung auf das Normalgewicht den Umsatz des Individuums und legt man als Eiweißminimum der Nahrung etwa 100 *g* in Rechnung. Der Ansatz von Fett ist zu erzielen, wo die Nahrungszufuhr größer gewählt wird, als sie dem zu berechnenden Umsatz entspricht. Die Berechnung geschieht aus den Zahlen, wie sie S. 412 angegeben sind. Zur Feststellung des Calorienwertes der Nahrung dient die sog. Nahrungsanalysentabelle tischfertiger Speisen.

Daß es mit den einfachsten Nahrungsmitteln gelingt, eine solche Überernährungskur durchzuführen, beweist z. B. ein Speisezettel von *Hirschfeld*:

	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate
250 *g* Fleisch, roh gewogen, dann gebraten . . .	50	40	—
1 *l* Milch	33	30	40
250 cm^3 Sahne	10	45	10
400 *g* Brot (Weizen und Roggen)	30	—	200
50 *g* Zucker	—	—	50
Gemüse und Suppe in geringer Menge	10	10	60
150 *g* Butter	—	130	20
50 *g* Kognak	—	—	20

Man verabreicht mit dieser Nahrung etwa 4600 Calorien. Eine derartige intensive Überernährung ist zur Durchführung einer Kur indessen noch gar nicht immer notwendig. Mit einem Überschuß von 1000—1500 Calorien erreicht man schon einen Fettansatz von 110—160 *g* Fett und einen Gewichtsansatz (da Wasser zugleich retiniert wird) von vielen Pfunden im Monat. Die Schwierigkeit besteht bei einer Überernährungskur lediglich in der mangelnden Kapazität der Kranken, für längere Zeit größere Nahrungsmengen zu bewältigen. Hierin liegt die Kunst des Arztes, durch geschickte Auswahl der Speisen und Anordnung der Mahlzeiten den Verdauungstractus der

Zufuhr gewachsen zu machen. Am meisten empfiehlt es sich, dem Kranken alle zwei Stunden Nahrung reichen zu lassen, ferner in der ersten Zeit die Calorienzufuhr nicht zu hoch zu bemessen, so daß man von 2000—2500 Calorien allmählich im Verlauf von 14 Tagen, auf 3000, 3500, 4000 Calorien ansteigt, ähnlich wie es bei der *Burkart*schen Kur (s. o.) durchgeführt ist.

Will man leichtere Grade von Überernährung erzielen, so legt man der bisherigen Nahrung, vorausgesetzt daß sie einigermaßen zureichend war, 50—75 *g* Butter zu, die man bequem auf Brot oder in Gemüsen, Mehlspeisen u. s. w. unterbringen kann; oder aber man verabreicht zu der bisherigen Mahlzeit 1 *l* Milch (ca. 500—600 Calorien mehr) oder $^3/_4$ *l* Milch, $^1/_4$ *l* Sahne (ca. 750 Calorien mehr); nur muß man Milch und Sahne stets eine Stunde nach den Hauptmahlzeiten verabreichen, also nach dem ersten Frühstück, 1 Stunde nach dem Mittag, nach dem Abendbrot. Sehr empfehlenswert ist auch die Verabreichung einer Mehlsuppe mit reichlich Butter am frühen Morgen (6 oder 7 Uhr), 1 Stunde später läßt man dann erst das sog. erste Frühstück nehmen. Da, wo eine prinzipielle Abneigung gegen Milch vorhanden ist, lasse man Kumys oder Kefir trinken, gebe reichlich Fettkäse; ferner eignen sich wegen ihres Fettreichtums die Gelbeier als Calorienspender (Eierspeisen, Eiersaucen, Eierpunsche u. s. w.); auch die Mandelmilch kann als calorisch hochwertiges Getränk einspringen.

Statt reichlicherer Mengen Gemüse verabreiche man Mehlspeisen, Makkaroni, Nudeln, Wasserspatzen, Strudel, Eierkuchen, Puddings u. s. w. mit Frucht-, Eiersaucen u. s. w. unter reichlicher Zugabe von Butter oder aber man gebe die Gemüse in Breiform (Spinat, Maronen, Blumenkohl, Mohrrüben, Artischockenböden, grüner Salat etc.) und mische in das Gemüse reichlich Butter hinein.

Auch das Bier, namentlich die maltosereichen, dunkel eingebrauten Biersorten, deren Calorienwert man durch Hinzufügen von Schiffsmumme noch verstärken kann, kann herangezogen werden, die anderen Alkoholica, Wein und Schnäpse, aber nur als verdauungsbefördernde Mittel.

Nährpräparate erübrigen sich im allgemeinen völlig bei den Überernährungskuren, doch wird man da, wo die Milch wenig bekömmlich ist, unter Umständen einmal von fettreichen und kohlenhydratreichen Präparaten Gebrauch machen können. Das Eiweiß läßt sich allerdings in Form der Milcheiweißpräparate in billiger Form verwerten, immerhin hat es den Charakter eines Präparates und keines Nahrungsmittels; ebenso verhält es sich mit den Pflanzeneiweißpräparaten.

Am meisten zu empfehlen als Zusätze zu Überernährungskuren sind Hygiama, die mit Milch oder Wasser angerührt verabreicht werden kann, desgleichen Odda. Von Schiffsmumme läßt man mehrmals am Tage einen Eßlöffel voll reichen. Auch die Sahnenschokolade kann man wegen ihres Fettreichtums empfehlen.

Es sei hier noch die Frage angeschnitten, ob man Patienten, denen man eine Überernährungskur angedeihen lassen will, im Bett liegen lassen soll

oder nicht. Jedenfalls führe man bei erschöpften, körperlich stark heruntergekommenen Patienten die Kur im Bett durch. Patienten, deren Kräftezustand ein Außerbettbleiben gestattet, z. B. manchen neurasthenischen, hysterischen Individuen, Frauen mit Gastroptose, solchen, die durch das Wochenbett heruntergekommen sind, gestatte man das Aufsein wenigstens zu gewissen Tageszeiten und verordne nur Bettruhe während des ersten Frühstücks, ferner eine 1—2stündige Bettruhe nach der Mittagsmahlzeit. Durch warme Umschläge auf den Leib kann man die Verdauung entschieden befördern. Einigermaßen kräftigen Patienten verordne man Muskelbewegungen (Freiluftbewegungen, leichte Apparatengymnastik, Spaziergänge in der Ebene und von geringer Dauer). Auch Massage ist durchaus angezeigt. Bei manchen Personen (neurasthenischen, hysterischen) empfehlen sich warme Bäder abends vor dem Schlafengehen.

Man kann auch zur Anregung des Appetits sich der Amara bedienen oder des Orexinum tannicum. Da, wo die Unterernährung ihren Grund hatte in Anomalien der Magentätigkeit, ist eine besondere Anpassung der Diät an diese funktionellen Schwächen durchzuführen (s. das Kapitel der diätetischen Therapie der Magenkrankheiten).

Schließlich sei noch ein sehr zweckmäßiges Schema von *Umber* angeführt, an das sich mit entsprechenden leicht durchführbaren Änderungen der Mindergeübte in der Aufstellung von diätetischen Kostsätzen halten kann.

8 Uhr morgens.

g		KH	Fette	Eiweiß	N	Calorien
250	Rahm	10·57	56·65	9·4	1·5	607
100	Kaffee	—	—	—	—	—
100	Weißbrot	56·6	—	7·06	1·2	265
30	Buttter	0·15	25·3	0·22	0·03	237
20	Zucker	20·0	—	—	—	82
		87·32	81·95	16·68	2·73	1191
	Dazu eventuell noch					
100	= 2 Eier	—	10 9	11·3	1·8	150
	oder					
36	= 2 Eigelb	—	10·0	5·2	0·8	116
	oder					
50	Speck	—	47·8	—	—	445

Auf diese Weise werden im ersten Frühstück 1200—1600 Calorien dargeboten. Statt dieses Frühstücks können auch z. B. Quäker Oats oder Hohenlohes Haferflocken mit Milch oder Rahm (Porridge) gereicht werden, worin noch reichlich Butter untergebracht werden kann, so daß die Calorienwerte des obigen Frühstücks erreicht oder noch übertroffen werden können. Diese Mahlzeit kann auch eventuell auf zwei Zeiten verteilt werden.

10 Uhr vormittags.

g		KH	Fette	Eiweiß	N	Calorien
200	Fette Bouillon mit 2 Eigelben	5·16	12·0	5·76	0·9	156
30	Cakes	21·9	1·5	3·3	—	117
20	Butter	—	16·9	—	—	158
		27·06	30·4	9·06	0·9	431

Statt dessen kann man auch eine Grütze darreichen oder eine Eiermilch (250 *g* Milch, 2 Eier geschlagen, 20 *g* Zucker), die ca. 400 Calorien enthält, oder geröstetes Brot mit reichlich Butter und Kaviar, welcher in 10 *g* etwa 24 Calorien enthält.

1-Uhr-Mittagsmahlzeit.

g		KH	Fette	Eiweiß	N	Calorien
200	Fette Bouillon mit Grieß, Reis, Tapioka u. s. w.	5·0	4·0	0·6	0·1	ca. 40
100	Gebratenes Fleisch	—	2·0	25·0	4·0	121·1
200	Gemüse mit reichlich Butter oder Makkaroni, Reis, Nudeln mit viel Butter und Sahne, wodurch die Calorienzufuhr um 600—800 Calorien leicht erhöht werden kann	—	16—20	ca. 5·0	—	ca 170 bis 207
200	Kartoffelbrei mit Butter	—	30·0	6·0	1·0	ca. 300
	Kompott von gekochtem Obst	—	—	—	—	50—100
200	Flammeri . . . . oder leichte Kohlenhydratpuddings, Fruchtomelettes etc.; oder etwas Rahmkäse, z. B. Crême de Normandie (= Gervais en pot), mit welchem man in 20 *g* ca. 100 Calorien zuführt, dazu geröstetes Brot oder Salzcakes mit Butter.	38·6	7·2	6·6	1·0	ca. 250

So werden also insgesamt bei der Mittagsmahlzeit leichtlich 900 bis 1200 Calorien zugeführt, bei gutem Appetit erheblich mehr.

4-Uhr-Vesper.

g		KH	Fette	Eiweiß	N	Calorien
250	Rahm, eventuell mit Tee oder Kaffee; oder eine Eiermilch, 250 *g* Milch, 2 geschlagene Eier, 20 *g* Zucker = ca. 400 Calorien, oder 2 Tassen Kakao (= 340 Calorien) mit Zwiebacken oder Biskuits od. dgl.	10·57	56·65	9·4	1·5	607

8 Uhr abends.

Die Abendmahlzeit soll leicht verdaulich sein (daher keine englische Tischzeit). Reis, Grieß, Tapioka, Maizena, Mondamin in Milch gekocht, mit ausgerührter Butter, in welcher Form leicht 300—400 Calorien verabfolgt werden; dazu geröstetes Weißbrot mit Butter oder Zwieback oder von Brosamen befreites Weißbrot mit Butter, allenfalls eine kleine Zulage von kaltem, feingeschnittenem Braten oder geschabtem Schinken oder leichter Eierspeise.

Die Überernährungskur, wie sie für manche Krankheiten in Frage kommt, z. B. Arteriosklerose, soll hier nicht besprochen werden. Wir müssen in dieser Beziehung auf die einschlägigen Abhandlungen verweisen. Die Krebskachexie ist ebenfalls durch eine Überernährungskur nicht zu behandeln. Gewiß kann man durch eine calorisch hochwertige Kost, wie schon erwähnt, die Konsumtion des Kranken hinausschieben. Jede mit Gewalt forcierte Überernährungskur bereitet dem Patienten nur Qual, führt zu Indigestionen und erreicht praktisch gar nichts. Desgleichen werden wir auch bei akuten exanthematischen Erkrankungen, bei akuten Infektionskrankheiten im Stadium hoher Temperaturen nicht daran denken, eine Überernährungskur durchzuführen, ja selbst nur eine Ernährung durchzuführen, die den Umsatz deckt. Der Widerwille gegen feste Speisen, der brennende Durst des Kranken, der nur die Aufnahme von Flüssigkeiten zuläßt, verbietet das von selbst. Auch fühlen sich erfahrungsgemäß die Kranken im Stadium febriler Erscheinungen wohler, wenn sie von dem Nahrungszwange im engeren Sinne des Wortes befreit sind. Dafür soll die Überernährung in dcr Rekonvaleszenz Platz greifen, hier wieder unter der Berücksichtigung der oben entwickelten Prinzipien. So wie die Abmagerung prädisponiert zu Infektionen, vermag umgekehrt die Überernährung Schutz davor zu geben. In der Überernährung selbst liegt in diesem Sinne ein Heilungsfaktor gegenüber manchen Infektionen. So ist es *Dettweilers* Verdienst gewesen, die Überernährung als einen wesentlichen Faktor in der Therapie der Lungenschwindsucht erkannt zu haben. Diese Überernährung ist auch heute noch — neben der Zuführung frischer Luft — als das Wesentlichste anzusehen, was man therapeutisch dem Phthisiker bieten kann.

Daß diese Überernährung auch in den Volkslungenheilstätten durchgeführt wird, als Beleg dessen sei eine Zusammenstellung von *Moeller* (Behandlung der Lungenschwindsucht in Heilstätten 1905) hier angeführt. Es gestaltet sich da der Verbrauch pro Kopf und Tag in einer Lungenheilstätte im Durchschnitt:

Fleisch: 400 *g* zubereitet; dieses entspricht ca. 650 *g* roh. (Je nach der Fleischsorte wechselt das sehr; am größten ist die Differenz zwischen zubereitetem und rohem Fleisch beim Hammelfleisch, am kleinsten beim Schweinefleisch.)

Gemüse: zubereitet ca. $^1/_3$ *l*.

Kartoffeln: 450 *g*.

Obst (gekocht): 120 *g* (nur an bestimmten Tagen).

Süße Speise (an Ausnahmetagen): von Grieß, Sago, Reis etc. zubereitet, 120 *g*.

Eier: 1 Stück; wird zum Abendbrot Eierspeise gegeben, 3 Stück.

Brot und Brötchen: 320 *g*.

Butter: auf Brot 90 *g*, zum Bereiten der Speisen 30 *g*.

Kaffee: 40 *g* oder

Kakao: 20 *g*.

Zucker: 40 *g*.

Milch: ca. 2—3 *l*, davon $1\frac{1}{2}$—2 *l* zum Trinken, den Rest zum Zubereiten der Speisen.

(Besonders empfiehlt *Moeller* das Schweinefleisch für die Phthisiker einesteils wegen des Fettgehalts, ferner wegen des Salzgehalts.)

Aus alledem läßt sich ein Caloriengehalt von etwa 4000—5000 Calorien berechnen, was für die meist liegenden Tuberkulösen eine gewaltige Überernährungskur darstellt.

Hier muß auch noch einer Erkrankung gedacht werden, deren diätetische Therapie eines der wesentlichsten Behandlungs- und vielleicht auch Heilfaktoren ist: die *Basedow*sche Krankheit. Über die Steigerung des Umsatzes, über den thyreotoxischen Gewebseiweißzerfall war schon berichtet worden. Will man den *Basedow*-Kranken vor Einschmelzung seines Körpergewebes (u. zw. sowohl seines Körpereiweißes wie seines Fettes) behüten, so muß man, um ihn in Caloriengleichgewicht zu bringen, eine Diät verschreiben, die außerordentlich calorienreich ist. (Oft mögen pro Kilogramm Körpergewicht 50—60 Calorien bei Bettruhe gerade ausreichen!) Dabei ist auf zweierlei Rücksicht zu nehmen, erstens auf die Eiweißmenge, die man wegen des oft nachweisbaren toxischen Eiweißzerfalls nicht zu klein wählen soll (am besten nicht unter 120 *g* Eiweiß pro die), und zweitens auf die Menge der Kohlenhydrate. Viele *Basedow*-Kranke haben die Neigung zu spontaner transitorischer, bzw. alimentärer Glykosurie; man wird also die Kohlenhydratmenge nicht höher wählen, als mit dem etwaigen Auftreten einer Glykusorie gerade verträglich ist. Den Rest der notwendig erscheinenden Calorien muß man dann durch Fett decken. Gilt es im Ernährungszustande stark reduzierte *Basedow*-Kranke zu überernähren, so muß die Calorienzufuhr eine oft gewaltige sein, und anderseits muß der Kranke während der Überernährungskur im Bett bleiben. Am meisten empfehlen sich zur Ernährung solcher Kranken als Calorienspender Milch, Sahne und Butter. Man steige indessen mit der Milchmenge nicht ohne Not über 2 *l*, statt dessen kann man die Milch durch Zusätze von Sahne calorisch hochwertiger gestalten. Es wird auch empfohlen (*Alt*, M. med. Woch. 1905), dem *Basedow*-Kranken eine kochsalzarme Diät zu verabreichen, doch scheint uns eine Indikation nach dieser Richtung nur dann gegeben zu sein, wenn sich irgendwie funktionelle Störungen der Niere zeigen. Dagegen möchten wir bei der *Basedow*schen Krankheit nach Möglichkeit für eine lacto-vegetabilische Diät plädieren, wobei man zu den

Gemüsen in Breiform reichliche Mengen eventuell ungesalzener Butter hinzusetzt und viel Mehlspeisen mit Fruchtsaucen und Kompotten verabreicht.

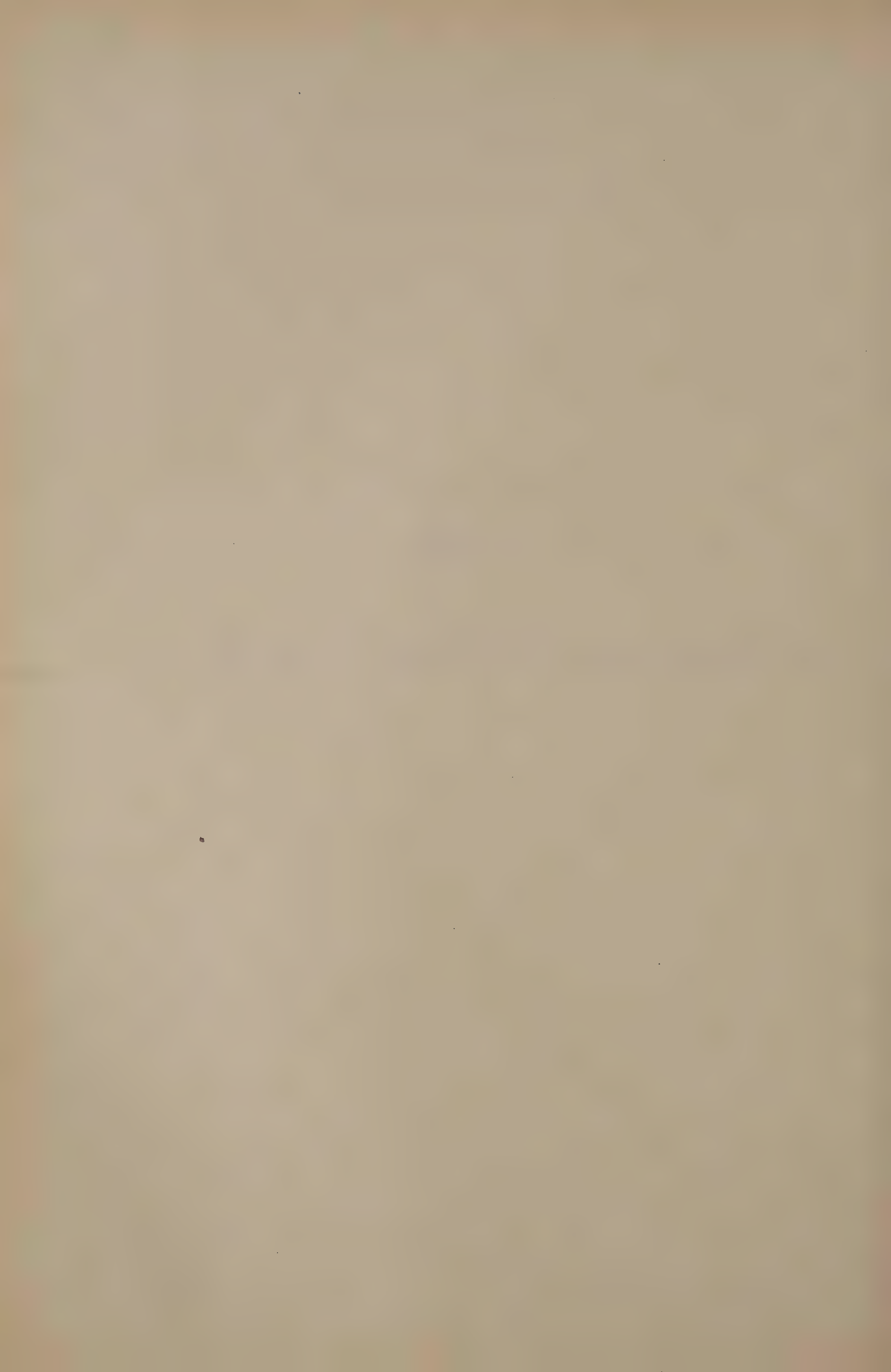
Auf eines müssen wir besonders hinweisen, d. i. der günstige Einfluß, den die gleichzeitige Übung der Muskulatur (Training) auf den Eiweißgewebsansatz hat. Gerade bei der konstitutionellen Form der Abmagerung wirkt eine entsprechend vorsichtig geleitete Übungstherapie nicht nur muskelplastisch, sondern hat auch Rückwirkungen auf Herz, Gefäßsystem und das Skelet. Hier ist der Kunst des Arztes in der Durchführung einer solchen kombinierten Überernährungskur mit Muskelübung ein weiter Spielraum gegeben. Die reine Überernährungskur in vielen solcher Fälle führt oft zum völligen Versagen. Die gleichzeitige Kombination mit Arsen dagegen stellt an sich einen gewebsplastischen Reiz dar, der aber hinter dem zurücktritt, der durch die gleichzeitige Beanspruchung und Übung der Muskulatur zu erzielen ist.

Literatur: [1] *G. Öder,* Breite und Grenzen des normalen Ernährungszustandes beim erwachsenen Menschen. *Öders* Diätkuranstalt. März **1911**. — [2] *A. Simons,* Eine seltene Trophoneurose: Lipodystrophia progressiva. Zt. f. ges. Neur. u. Psych. **1911**, 5, 29; ferner *A. Simons*, Lipodystrophia progressiva. Zt. f. ges. Neur. u. Psych. **1913**, 4, 19. — [3] *Brugsch,* Artikel „Hunger“ in Oppenheims Handbuch der Biochemie. Gustav Fischer, Jena. — [4] *Prausnitz,* Zur Eiweißzersetzung der hungernden Menschen M. med. Woch. **1891**, S. 319; Eiweißzersetzung beim Menschen während der ersten Hungertage. Zt. f. Biol. **1892**, XXIX; *v. Noorden,* Handbuch d. Pathol. d. Stoffwechsels. **1906**, I, S. 488. — [5] *Nemser,* Sur la question de savoir comment les nucleines se comportent dans l'inanition. A. sc. Biol. **1899**. VII, S. 221. — [6] *Luciani,* Das Hungern. Hamburg u. Leipzig **1890**. — [7] *v. Noorden,* l. c. S. 523 u. 525. — [8] *J. Munk,* bzw. *Lehmann, Müller, Munk, Senator, Zuntz,* Untersuchungen an 2 hungernden Menschen. Virchows A. **1893**, CXXXI. — [9] *Brugsch,* Diätetik innerer Krankheiten. Verlag von Springer, Berlin **1910**. — [10] *Umber,* Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1914**, 2. Aufl.



2. Hälfte.

Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion.



Innere Sekretion.

Von **Prof. Dr. Theodor Brugsch**, Berlin.

(Mit 1 farbigen Tafel.)

Unter innerer Sekretion wollen wir im folgenden alles das zusammenfassen, was wir von dem normo- und patho-physiologischen Wirkungsmechanismus der sog. endokrinen Drüsen (d. h. solchen ohne Ausführungsgang) und über deren konsensuellen, teils chemischen, teils nervösen Zusammenhang untereinander wissen. Ursprünglich ein scharf definierter Begriff, ist heute schon die „innere Sekretion" ein Komplex von Begriffen für Physiologie und Pathologie geworden, dabei stehen unsere Kenntnisse erst im Beginn der Entwicklung. Wahrscheinlich werden sie später die Aufstellung eines eigenen physiologischen endokrin-vegetativen Systems rechtfertigen, dem auch die Klinik eine Neugruppierung mancher Krankheitsbilder nachfolgen lassen muß. Die ersten Anfänge sind schon vorhanden: nicht daß etwa Morbus Basedow, Myxödem, Addison etc. anders gruppiert werden müßten, es sind aber schon jetzt Anhaltspunkte gegeben, manche diabetischen Störungen, Anomalien der Fettsucht, des Wachstums, selbst Anomalien des Harnsäurestoffwechsels als Anomalien aufzufassen, die mit den endokrinen Drüsen und deren neuraler Verbindung in Zusammenhang stehen, und es mehren sich die Anzeichen dafür, daß viele Anomalien des vegetativen Nervensystems, viele Neurosen, die man früher lediglich unter die Nervenkrankheiten subsumierte, heute nicht ohne jene Beziehungen zum endokrinen Organsystem verstanden werden können. Aus diesem Grunde werden wir in der Zusammenfassung der normalen und pathologischen Physiologie des endokrinen Organsystems nicht allein die bekannten und aus der Pathologie zu erschließenden Spezialfunktionen jeder einzelnen endokrinen Drüse zu besprechen und zu bewerten haben, sondern auch deren Zusammenhang miteinander ins Auge fassen müssen, u. zw. nicht nur jenen Zusammenhang, der auf dem Wege der inneren Sekrete entsteht, sondern auch jenen, der durch das Nervensystem vermittelt wird. Daraus ergibt sich für uns die Notwendigkeit, auch hier über die neuesten Kenntnisse des vegetativen Nervensystems in physiologischer Beziehung eine Aufklärung zu geben und als letztes einen kurzen Überblick über die Abhängigkeit von Stoffwechselstörungen im allgemeinen und bestimmten Stoffwechselstörungen im speziellen von Störungen der Chemie der endokrinen Drüsen und nervösen Störungen des vegetativen Nervensystems. So wird gewissermaßen auch die Brücke zwischen den Stoffwechselstörungen und den Krankheitsbildern aus der Gruppe der Drüsen mit innerer Sekretion geschlagen.

Geschichtliches[1].

Der Begriff der inneren Sekretion als Allgemeingut ärztlicher Anschauungen geht auf *Brown-Séquard* zurück. Schon in seinen Vorlesungen des Jahres 1869 hat er den Begriff der inneren Sekretion entwickelt mit dem Hinweis, daß alle Drüsen, mögen sie einen Ausführungsgang haben oder nicht, dem Blut Stoffe einverleiben, die notwendig für den Haushalt des Organismus sind. Den Beweis hat er erst praktisch 20 Jahre später zu erbringen versucht, durch den Versuch, am eigenen Leib mit Hodensaftinjektionen physische und psychische Krafterneuerung zu erwirken. Damit war auch die Einleitung der Organtherapie gegeben[2].

Man darf nicht glauben, daß erst *Brown-Séquard,* auch wenn er praktisch als der Begründer der Lehre von der inneren Sekretion in Ärztekreisen und als der Entdecker der Organo- oder Opotherapie gilt, nicht Vorläufer gehabt hat, die auf eine solche innere Sekretion hinwiesen, ja als ein viel klassischerer Beweis kann die *Berthold*sche Arbeit[3] der Hodentransplantation bei Hähnen angesehen werden, die gezeigt hat, daß die Transplantation nach der Kastration den Hähnen das männliche Wesen nicht raubt. Auch die Glykogenie von *Claude Bernard* (Aufbau von Glykogen der Leber, Abgabe von Zucker ins Blut) konnte in diesem Sinne als innersekretorische Funktion der Leber gedeutet werden. Demgegenüber aber sind, wie gesagt, die Vorstellungen von *Brown-Séquard* für uns führende geworden und sind in der Aufdeckung der innersekretorischen Funktionen der Schilddrüse und Epithelkörper, der Nebenniere, der Hypophyse und Epiphyse, der *Leydig*schen Drüse, des *Langerhans*schen Inselapparats in ein komplettes pathologisches System gebracht und damit gewissermaßen in ein festes Gebäude verwandelt.

Definition. Es ist notwendig, eine Definition für den Begriff innere Sekretion zu schaffen, was, wie wir glauben, am leichtesten geschehen kann und sich mit den Begriffen der Literatur deckt, wenn man zunächst für inneres Sekret das ansieht, was ein drüsiges Organ (ohne Ausführungsgang) in den Säftestrom hereinbringt zum Nutzen des Organismus als specifischen Bestandteil dieses Organs. Damit würde zunächst schon die Frage hinfällig, ob eventuell Stoffwechselprodukte, z. B. Kohlensäure, Harnstoff, Purinbasen, mit unter den Begriff der inneren Sekretion aufgenommen werden sollen. Allerdings schließt diese Definition nicht die Produktion der Antikörper aus und deshalb möchten wir die Einschränkung machen, daß alle biologischen, serologischen, von irgend welchem Gewebe produzierten Körper mit haptophoren Gruppen, bzw. Seitenketten auszuschließen sind. Es ist daher zwischen der inneren Sekretion und der eigentlichen Serologie eine absolut scharfe Scheidewand gezogen: Innere Sekrete können nicht als Antigene wirken, im Gegenteil gilt die Voraussetzung, daß sie, wenn auch in minimalen Mengen, eine mehr minder schnelle Wirkung entfalten und daß diese Wirkung proportional ihrer Quantität geht. Das Ideal der Forschung in der inneren

Sekretionslehre beruht in der Auffindung solcher Körper und in ihrer chemischen Charakterisierung. Weiter: Die Beziehungen der **Organe zueinander** und zum Gesamtorganismus werden durch das Nervensystem oder durch Stoffe vermittelt, welche in den Blut- oder Lymphwegen wandernd, die Tätigkeit der Organe anregen. Diese Stoffe nennt man jetzt Hormone. Der Name stammt von *Bayliss* und *Starling*[1] und leitet sich her von ὁρμάω = erwecken oder erregen. Organe, die auf entfernte Organe eine reizbildende Eigenschaft haben, heißen hormonbildende. Das reizende Agens ist das Hormon. Ein solches Hormon, i. e. auch ein inneres Sekret, muß chemisch definierbar sein und darf sich nicht mit einem morphotischen Element decken, sonst könnten beispielsweise auch Leukocyten als Hormone betrachtet werden. Daß es auch einen anderen Weg gibt, von einem Organ mit chemischen Funktionen auf ein anderes Organ erregend zu wirken, ist schon oben angedeutet. Der Weg liegt hier im vegetativen Nervensystem. Es ist das die neurale innersekretorische Reizbildung, die ebenfalls weitgehende Berücksichtigung verdient und die deswegen auch die Besprechung der Pathologie des vegetativen Nervensystems erfordert. Aus alledem ist ersichtlich, wie komplett die Definition der Frage „innere Sekretion" sein muß; die Definition läßt sich also nicht engherzig mehr als dasjenige geben, was ein Organ ohne Ausführungsweg innerlich secerniert. Es kommt für die Pathologie, der ja diese Einleitung dient, hauptsächlich auf die Charakterisierung von Zusammenhängen der Drüsen mit „innerer Sekretion" an; so werden wir nun im folgenden zunächst der Reihe nach die Schilddrüse und die Epithelkörperchen, die man als den Schilddrüsenapparat zusammenfassen kann, besprechen, dann die Thymusdrüse, die Nebennieren, die Hypophyse, die Zirbeldrüse, die *Leydig*sche Drüse, schließlich den *Langerhans*schen Inselapparat des Pankreas. Zum Verständnis indessen gerade der Funktionen der Nebennieren und des Pankreas wollen wir einige Ausführungen über das vegetative Nervensystem und seine physiologische und pathologische Bedeutung einschieben. Schließlich möge noch ein kurzer Abschnitt über die Stellung der Stoffwechselkrankheiten zu dem System der endokrinen Drüsen und des vegetativen Nervensystems folgen.

Anatomie der Schilddrüse.

Die Schilddrüse liegt als ein symmetrisch gelegenes Organ mit 2 Seitenlappen den Seitenflächen des Kehlkopfs an. Die Seitenflächen werden durch einen Mittellappen, den Isthmus, miteinander verbunden, welch letzterer häufig einen Processus pyramidalis nach oben bis zum Körper des Zungenbeins bildet. Auch Fehlen des Isthmus findet sich mitunter, wie überhaupt Abnormitäten der Form und Lage der Schilddrüse nicht so selten sind; insbesondere können akzessorische Schilddrüsen in der vorderen Halsregion vom Unterkiefer bis zur Aortenwurzel versprengt sein. Die Versorgung der Schilddrüse mit Blut ist eine außerordentlich reichliche, die Innervation geschieht vom Hals-

sympathicus aus. Histologisch besteht die Schilddrüse aus sog. Follikeln ohne Membrana propria, die von allen Seiten mit Capillaren umsponnen sind, wobei die Capillaren unmittelbar den Epithelzellen anliegen; sie sind in ein netzförmiges, bindegewebiges und blutreiches Stroma eingebettet. Sie besitzen kubisches bis zylindrisches Epithel, das aus ölsäurehaltigem Fett bestehende Körnchen aufweist. In den Follikeln selbst ist das sog. Kolloid enthalten, das von verschiedener Konsistenz, fest bis dünnflüssig sein kann, es füllt den Inhalt der verschieden großen Follikel vollständig aus. Häufig findet man auch im Follikelraum abgeschilferte Epithelien. Neuere Untersuchungen scheinen darauf hinzuweisen, daß der Inhalt der Follikel in die die Follikel umspinnenden Lymphgefäße entleert wird, indem Lymphgefäße zwischen die Epithelzellen bis zum Inhalt der Follikel vordringen. Bezüglich der Studien über die Abhängigkeit der Struktur von der Funktion läßt sich nur so viel sagen, daß Durchschneidungen des Halssympathicus mitunter Degeneration der Epithelstruktur zeigen neben einer Vasodilatation, daß mit Sicherheit aber bestimmte Beziehungen zwischen Funktion und morphologischer Struktur nicht angegeben werden können. Das Gewicht der Schilddrüse beim erwachsenen Menschen hält sich zwischen 36—50 *g*.

Was die Entstehung der Schilddrüse anbelangt, so ist entwicklungsgeschichtlich im vordersten Abschnitt des ventralen Kopfdarmes beim Menschen eine unpaare mediale Anlage und eine paarige laterale Anlage zu finden. Die mediale Schilddrüsenanlage, schon in der dritten Woche entstehend, stellt zunächst einen soliden Epithelzapfen dar, der kaudalwärts gerichtet ist und sich an seinem Ende in 2 Lappen teilt. Der kraniale Teil des Lappens wird zu einem Gang (Ductus thyreoglossus), der am Ende des ersten Monats bereits regressiv wird und dessen äußere Ansatzstelle als Foramen coecum, späterhin Foramen coecum linguae erhalten bleibt. Der Lobus pyramidalis ist gewöhnlich auf Erhaltensein des unteren Teiles der Epithelanlage des Ductus thyreoglossus zurückzuführen. Bezüglich der Genese der Seitenlappen sind die Ansichten heute noch geteilt, doch dürfte eines sicher sein, daß sie zum Teil aus der medialen Epithelanlage herstammen. Mit dem kaudalwärts mit dem Herzen gerichteten Wachstum der Schilddrüse hängt es zusammen, daß versprengte Schilddrüsenkeime sich abwärts bis zur Aortenwurzel finden können.

Anatomie der Glandulae parathyreoideae (Epithelkörperchen).

Räumlich enge Beziehungen zur Schilddrüse besitzen die Epithelkörperchen. Sie sind rundlich oder oval, paarig, haben einen Durchmesser von einigen Millimetern (3—15 *mm*) und eine Breite von ca. 2—4 *mm*. Meist finden sich 4, selten weniger Epithelkörperchen, deren Lage eine wechselnde ist. Die oberen, meist asymmetrisch gelegenen, liegen der hinteren Fläche der Seitenlappen an, meist in der Höhe des Isthmus, die unteren dicht an den kaudalen Enden der Seitenlappen. Die Epithelkörper sind meist durch lockeres Bindegewebe eingeschlossen, der Kapsel der Schilddrüse aufliegend, mit-

unter aber auch in ihrer eigenen Kapsel von der Kapsel der Schilddrüse (besonders die unteren) umschlossen, doch wird nicht selten auch eine von den Schilddrüsen weiter entfernte Lage der unteren Epithelkörperchen an der Trachea beobachtet. Ebenso wie es akzessorische Schilddrüsenkörper gibt, beobachtet man mitunter auch akzessorische Epithelkörper, z. B. in dem lockeren Fettgewebe der Umgebung der Schilddrüse oder an der Rückseite der Thymus. Diese Epithelkörperchen werden histologisch dargestellt von Epithelzellenhaufen; in diesen Epithelzellen kann man größere polygonale Elemente (Hauptzellen) und kleinere oxyphile Elemente unterscheiden. Das Zwischengewebe enthält sehr reichliche Blutgefäße (Capillaren). Die Epithelzellen enthalten Fettkörnchen und Glykogen. Manchmal beobachtet man auch intercellulär oder intracellulär Glykogen. Chemisch ist in den Epithelkörperchen Jod nachgewiesen worden. Entwicklungsgeschichtlich stammen die Epithelkörperchen, ebenso wie die Thymus, von symmetrischen Ausbuchtungen der dritten und vierten Schlundtasche her, nur mit dem Unterschied, daß die Thymus ventral angelegt, die Epithelkörperchen dorsokranial angelegt werden.

Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen.

Wir verzichten hier darauf, eine ausführliche geschichtliche Darlegung über die Physiologie der Schilddrüse zu geben, und erwähnen nur, daß ihr infolge der reichlichen Blutgefäßversorgung im XVIII. Jahrhundert die Bedeutung einer die Gehirncirculation regulierenden Drüse zugeschrieben wurde (*Schreger*sche Theorie), eine Theorie, die später von *Liebermeister* in neuer Form aufgebaut und von *v. Cyon* in dem Sinne formuliert wurde, daß das Jodothyrin die Regulation des Blutdrucks und die Verlangsamung des Herzens verursache. Durch centrale Vaguserregung solle gleichzeitig Vasodilatation in der Schilddrüse zu stande kommen und dadurch Blutverminderung zum Gehirn. Von ausschlaggebender Bedeutung bezüglich der Physiologie der Schilddrüse sind sodann die Exstirpationsversuche an Tieren geworden und hier ist *Schiff*[5] als derjenige zu nennen, der experimentell zum erstenmal den Beweis erbracht hat, daß die totale Entfernung der Schilddrüse eine Summe schwerer Krankheitserscheinungen hervorbringt, die schließlich zum Tode führen. Diese experimentellen Ergebnisse konnten auch durch die Einwände von *Munk*[6] nicht widerlegt werden, daß alle jene Erscheinungen des Schilddrüsenausfalls auf Nervenverletzungen bei der Operation zurückzuführen seien. Die nach der Exstirpation experimentell auftretenden Erscheinungen, die auch beim Menschen sich nach totaler Exstirpation von Kröpfen herausgestellt haben (*Reverdin*[7] und *Kocher*[8]), bestehen nun in dem Auftreten von zweierlei Erscheinungen, der sog. Tetanie und der Cachexia strumi- oder thyreopriva (*Kocher*). Anfangs als einheitliche Folge-, bzw. Ausfallserscheinungen angesehen und darum einheitlich gedeutet, ist nach der Entdeckung der Epithelkörperchen durch *Sandström*[9] und nach der Beobachtung *Gleys*[10] an Pflanzenfressern (Exstirpation der Epithelkörperchen) und der Beobachtung von *Vasale* und *Generali*[11] im Jahre 1896, wonach beim Hund nach Exstirpation

der Epithelkörperchen nur das Symptomenbild der Tetanie auftritt, 1901 von *Biedl*[12] die Differenz der Cachexia thyreopriva und der Tetanie experimentell formuliert worden, indem erstere auf Verlust der eigentlichen Schilddrüse, letztere auf Verlust der Epithelkörperchen zurückzuführen sei.

Die **Exstirpation der Epithelkörperchen** führt zum Krankheitsbild der sog. Tetanie, oft allerdings in weniger ausgebildeter Form (latente Tetanie). Die völlige Ausschaltung aller Glandulae parathyreoideae führt in 1—3 Tagen, während welcher Zeit bereits gewisse prodromale Erscheinungen sich finden: Appetitverlust, Durst, Herabsetzung der Körpertemperatur etc., zu Muskelkrämpfen, daneben finden sich unter Umständen auch tonische Erscheinungen, z. B. an den Extremitäten. Schließlich endet im Verlauf der Erkrankung unter zunehmender Temperatur das Bild in einem tetanischen Anfall der gesamten Körpermuskulatur mit ansteigender Temperatur über 41°. Dieses Bild ist bei Hunden, Katzen, Ratten, Kaninchen, Mäusen etc. zu beobachten, bald mehr oder minder akut, bald länger oder mit stärkeren Erscheinungen einhergehend. Das Krankheitsbild der latenten Tetanie scheint mehr für die Fälle vorbehalten zu sein, wo ein Teil der Epithelkörper erhalten wurde. Neben den nervösen Symptomen finden sich auch regressive Ernährungsstörungen der Haut, bzw. der Haare, der Zähne, bei jungen Tieren Zurückbleiben der Knochenentwicklung und Abmagerung. Ebenso wie beim Tier, so hat man auch beim Menschen in den Fällen, wo die totale Kropfexstirpation erfolgt ist und die auftretende Tetanie heute als die Folgeerscheinung der Epithelkörperchenexstirpation anzusehen ist, ein ähnliches Krankheitsbild. Der Grad der Tetanie hängt dabei davon ab, ob alle Epithelkörper entfernt oder einige verschont worden sind. Die Beschreibung des Krankheitsbildes der Tetanie beim Menschen und ihre Beziehungen zu Infektionen, Schwangerschaft etc. übergehen wir hier und verweisen auf die entsprechende Darstellung in diesem Bande. Nur so viel sei noch hier erwähnt, daß man eine Anzahl von pathologischen Bildern, wie Paralysis agitans, Myotonie, Myoklonie, Myatonie, Myasthenie, auf jene Epithelkörperchen bezogen hat, teils als Folge verminderter, teils als Folge verstärkter Funktion dieser Organe. Die Diskussion dieser Frage überlassen wir der Beschreibung der einschlägigen Krankheitsbilder.

Bezüglich der Genese der Tetanie sind eine Anzahl von Hypothesen aufgestellt, die hauptsächlich das Krankheitsbild durch eine Vergiftung (Autointoxikation) bedingt, deuten wollten. Der Nachweis indessen eines solchen Giftes ist nicht erbracht. Die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit der Vergiftung durch Ammoniaksalze, mit der Vergiftung durch Stickstoffprodukte bei *Eck*scher Fistel hat sich nicht als richtig erwiesen, wie überhaupt es nicht gelungen ist, nach einer bestimmten Richtung hin auch nur eine schärfer zu definierende Vermutung auszusprechen. (*Biedl* sucht allerdings nach experimentellen Erfahrungen mit dem Ergotoxin im β-Imidazolyläthylamin, das durch Eiweißfäulnis im Darmkanal aus Histidin entstehen kann, eventuell das bisher nicht nachgewiesene Tetaniegift.) Es ist auch nicht einmal zu sagen, wo das Tetaniegift angreift. Die Tatsache, daß bestimmte Befunde am Centralnerven-

system tetanischer Tiere vorliegen: Degeneration an den Pyramiden- und Vorderhornganglienzellen etc. spricht dafür, daß der Angriffspunkt im Centralnervensystem liegt. Werden die cerebralen motorischen Rindenfelder bei tetaniekranken Tieren exstirpiert, so bleibt der tetanische Zustand auf der gekreuzten Seite bestehen, ja die Tetanie ist auf der gekreuzten Seite stärker. Umgekehrt ist in der anfallsfreien Periode die Hemiparese größer, als sie bei normalen Tieren sein würde. Aus solchen Versuchen und aus der Tatsache, daß Ausschaltung einer Kleinhirnhälfte die Tetanie auf der gleichen Körperseite steigert, zieht z. B. *Lanz*[13] den Schluß auf den Sitz des tetanischen Agens im verlängerten Mark.

Über die Beziehungen der Tetanie zum Stoffwechsel im allgemeinen und im speziellen werden wir weiter unten im Zusammenhang mit der Besprechung der übrigen Drüsenwirkung eingehen und uns jetzt den Symptomen zuwenden, die experimentell die **Entfernung der Schilddrüse** hervorruft. Eine scharfe Präzisierung dieser Folgeerscheinungen ist nur möglich unter Berücksichtigung der Epithelkörperchen. Wir bezeichnen den Zustand des Ausfalls der Schilddrüse als **Athyreosis.** Diese Athyreosis äußert sich bei jungen Tieren (Schafen, Ziegen) in erster Linie in Hemmnissen des Wachstums und psychischen Alterationen. *v. Eiselsberg*[14] vergleicht diese psychischen Veränderungen bei jungen Schafen mit der apathischen Idiotie des Kretins. Neben der Wachstumsbehinderung zeigen sich regressive Erscheinungen an den Haaren, bei Ziegen und Schafen Verkümmerung des Horns, gedunsener Unterleib und Zurückbleiben der Keimdrüsen. Thyreoidektomierte Hühner legen Eier mit papierdünner Schale. Auch bei Hunden ergibt sich ein nach der Thyreoidektomie zurückbleibendes Wachstum, indessen mit erhaltener Intelligenz. *Biedl*[15] fand bei diesen thyreopriven Hunden das Erhaltensein der Thymus bis ins zweite und dritte Jahr hinein, Hypertrophie der Hypophyse und der Nebennieren neben einer Minderentwicklung der Keimdrüsen. Ältere Tiere zeigen in erster Linie Herabminderung des Stoffwechsels, träge Verdauungstätigkeit, Abmagerung. Die Haut zeigt häufig regressive Störungen der Haare, die Epidermis ist trocken und schilfert. Das Blut zeigt Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehalts. Ähnlich liegen die Verhältnisse auch bei Katzen. Von sehr großer Bedeutung sind die Befunde an der Hypophyse nach der Thyreoidexstirpation, auf die wir zunächst hinweisen. Die Veränderung des Stoffwechsels soll später besprochen werden. Beim Menschen führt vollkommener Ausfall der Schilddrüse bei Erwachsenen zum Krankheitsbild des Myxödems, dessen Besprechung bei der Beschreibung des speziellen Krankheitsbildes nachzulesen ist. Die thyreoprive Kachexie vermag nach *Kocher* der Mensch 7 Jahre lang zu ertragen. Beim Wachsenden ist neben der psychischen Minderentwicklung ein Zurückbleiben des Längenwachstums zu beobachten, Störungen der enchondralen Knochenbildung, Hypoplasie der Geschlechtsorgane, Vergrößerung der Hypophyse mit Degeneration. Über Beziehung der angeborenen Athyreose, Hypothyreose, des sporadischen Kretinismus, des infantilen Myxödems zur Schilddrüse vgl. die einschlägigen Krankheitsbilder.

Chemie der Schilddrüse.

Physiologisch-chemische Untersuchungen ergeben, daß der Jodgehalt der Schilddrüse etwa 2—9 *mg* im Durchschnitt beträgt. Die Schilddrüsen der Neugeborenen sind jodfrei. Der Jodgehalt der kindlichen Schilddrüsen ist gering. Der wechselnde, mit den Jahren zunehmende Jodgehalt sowohl als auch die Abnahme des Jods der Schilddrüse bei jodfreier Nahrung, die Speicherung von Jod nach Zufuhr von jodhaltiger Nahrung oder Medikamenten ergibt, daß die Schilddrüse ein Jodspeicherungsorgan ist, wobei Jodgehalt und Kolloidgehalt nach *Oswald*[16] parallel gehen. Dieses Jod ist nach *Baumann* organisch an die Schilddrüse gebunden. *Baumann*[17] nannte den jodhaltigen Eiweißkörper der Schilddrüse Thyreoidin, später dann Jodothyrin. *Oswald*[18] erkannte das Kolloid als aus 2 Eiweißkörpern bestehend, den Thyreoglobulinen. Durch Abspaltung des einen jodhaltigen konnte *Oswald* das Jodothyrin gewinnen. Aus ihm vermochte *Oswald* durch tryptische Verdauung das Jod ionisiert frei zu halten, die Abspaltung dieses beraubt das Jodthyreoglobulin seiner specifischen Schilddrüsenwirkung. Der andere nur zum geringen Teil vorhandene Eiweißkörper ist jodfrei, dafür aber phosphorhaltig und stellt ein Nucleoproteid dar, hat damit also den Charakter des Zellkerneiweißes. Das Jodthyreoglobulin nimmt fast bis zur Hälfte die Substanz der getrockneten Schilddrüse an, wobei darauf hingewiesen sei, daß in kropfigen, stark kolloidhaltigen Schilddrüsen dieser Jodthyreoglobulingehalt noch ein größerer ist. *Oswald* sieht die Produktion des Jodthyreoglobulins als die hauptsächlichste Funktion der Schilddrüse an und verlegt sie in das Innere der Follikel. Die physiologische Wirksamkeit der Schilddrüse ist an dieses Jodthyreoglobulin gebunden. Das jodfreie Nucleoproteid der Schilddrüse zeigt keine physiologische Schilddrüsenwirkung.

Die physiologischen Wirkungen der Schilddrüse, bzw. Schilddrüsenstoffe.

Als wichtigste physiologische Eigentümlichkeit der Schilddrüse bzw. der Schilddrüsenstoffe (Jodthyreoglobulin und Jodothyrin) setzen wir voran die Tatsache der restitutiven Wirkung dieser auf das Myxödem bzw. auf die Erscheinungen der Athyreosis bzw. Hypothyreosis. Ferner kommt der Schilddrüse und ihren specifischen Jodstoffen eine eminente Wirkung auf den Stoffwechsel zu. Ihre Besprechung sei im einzelnen auf später vorbehalten. Hier stellen wir nur zusammen: Wirkung auf den Stickstoffstoffwechsel im Sinne einer Steigerung, Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne leichterer Glykosurien, Steigerung der Kalk- und Phosphorausscheidung durch den Darm, Vermehrung des Gesamtumsatzes. Bezüglich der Einwirkung auf den Kreislauf läßt sich beim Menschen häufig nach stomachaler Einverleibung von Schilddrüse Beschleunigung der Herztätigkeit und nicht unbeträchtliche Senkung des Blutdrucks feststellen. Die experimentelle Blutdrucksenkung nach intravenöser Injektion von wäßrigem Schilddrüsenextrakte kann füglich

heute auf die den meisten Eiweißkörpern zukommende blutdrucksenkende Wirkung zurückgeführt werden. Die Frage, ob Jodothyrin den durch Atropin ausgeschalteten Vagus in seiner Erregbarkeit wieder einsetzt, wie *v. Cyon* es will, ist heute eindeutig noch nicht beantwortet worden, wenngleich sehr viele Beobachtungen beim Menschen eine derartige Annahme zum mindesten nahelegen. Bezüglich der Einwirkung auf das Blut scheint der Schilddrüse ein Knochenmarkreiz, besonders bei jungen Tieren, zuzukommen. Das Blutbild selbst wird im Sinne einer Mononucleose beeinflußt, die Blutgerinnung durch große Dosen von Jodothyrin verzögert. Wachsende Tiere werden durch verdünnte Schilddrüse im Sinne eines vorzeitigen Abschlusses der enchondralen Knochenbildung beeinflußt.

Als physiologisch wichtige Tatsache erwähnen wir die nach lange dauernder Verfütterung von Schilddrüse und Schilddrüsentsoffen auftretenden Erscheinungen von Hyperthyreoidismus, Reizerscheinungen am Halssympathicus (Hervortreten des Bulbus, Pupillenerweiterung), Tachykardie, oft Tremor, Steigerung des Stickstoffumsatzes, Abmagerung durch erhöhten Gesamtumsatz, Polyurie, Polydipsie, Glykosurie, Diarrhöen, Verdauungsstörungen etc., Erscheinungen, wie sie in der *Basedow*schen Krankheit (s. d.) ihren prägnantesten Ausdruck finden, wobei, um falschen Auslegungen vorzubeugen, von vornherein nicht etwa damit präjudiziert werden soll, daß die *Basedow*sche Krankheit reinste Form des Hyperthyreoidismus ist.

Beziehungen der Schilddrüse zu den Epithelkörperchen.

Die Tatsache, daß häufig nach experimenteller Entfernung der Schilddrüse eine Hypertrophie der Epithelkörperchen zu finden ist, und die ebenfalls häufig gemachte Beobachtung, daß nach der Exstirpation der Epithelkörperchen eine Hypertrophie der Schilddrüse sich findet, spricht schon für eine Beziehung beider Drüsensysteme zueinander. Dafür spricht auch die Tatsache, daß die nach der Exstirpation der Epithelkörperchen auftretende Tetanie durch Verabfolgung von Schilddrüsenstoffen günstig beeinflußt wird. Wie diese Beziehungen im einzelnen zu definieren sind, ist schwer. *Eppinger, Falta* und *Rudinger*[19] folgern in dieser Hinsicht aus Beobachtungen der Adrenalinwirkung bei thyreoidektomierten und thyreoparathyreoidektomierten Tieren, daß der Sympathicus durch Schilddrüsensekret erregt, durch Epithelkörpersekret gehemmt werde, daher nach Adrenalin im ersten Falle Glykosurie und Blutdrucksteigerung erheblich in Erscheinung trete, im letzteren Falle nicht. Aber auch hieraus dürfte sich ein vollkommener Antagonismus beider Drüsen nicht erkennen lassen, zumal auch die Ausfallwirkungen beider Organe so ganz verschieden sind.

Die Thymusdrüse (Glandula thymus)

ist ein Organ, im vorderen oberen Mediastinum gelegen, das sich bis zum 15. Lebensjahr beim Menschen fortschreitend entwickelt, um dann einem

rückläufigen Prozeß anheimzufallen. Mit der allmählichen Atrophie des Thymusgewebes tritt eine Substitution durch Fett ein, doch findet man auch noch im späteren Alter Reste von Thymus. Bei der Besprechung der Entwicklung der Epithelkörperchen war bereits der Entwicklung der Thymusdrüse als paarige Anlage im ventralen Teil der dritten Kiementasche gedacht. Aus der Verschmelzung beider Anlagen entwickelt sich frühzeitig das Organ, das bei Kindern als grau-rötliches, in lockeres Bindegewebe eingehülltes Organ ohne Ausführungsgang etwa zwischen Incisura jugularis hinter dem Sternum bis abwärts zum Herzbeutel liegt. Es besteht das Organ histologisch aus zwei differenten Geweben, dem retikulären Stützgewebe, das sich in Mark und Rinde differenziert, wobei die zelligen Elemente des Markes sich denen der Rinde gegenüber in Form und Anordnung unterscheiden. Die in das retikuläre Stützgewebe eingelagerten kleinen Zellen stellen Lymphocyten dar. Neben diesen kleinen Lymphocyten finden sich auch in dem retikulären Stützgewebe rote Blutkörperchen, mitunter eosinophile Zellen. Das wichtigste zweite Element stellen die *Hassal*schen Körper dar. Es sind das Konglomerate epithelialer Zellen, die man auch schon mit bloßem Auge wahrnehmen kann und die als Reste der ursprünglichen epithelialen Thymusanlage angesehen werden.

Bezüglich der Entstehung der Thymus sei bemerkt, daß, wenn auch die Thymus an sich den Charakter der Lymphdrüsen aufweist, die Genese des retikulären Gewebes trotzdem als entodermaler Natur heute angesehen wird, indem in ihr eine Symbiose mesodermaler und entodermaler Zellen stattgefunden hat. Die Thymus bildet in der Kindheit die Hauptproduktionsstätte der Lymphocyten (*Nägeli*). Der Gehalt der Nucleine der Thymus ist ein außerordentlich großer durch den Reichtum an Lymphocyten, ja es stellt wohl die Thymus verhältnismäßig das nucleinreichste Gewebe im Körper dar.

Physiologie.

Über die Folgen der Thymusexstirpation, über die noch vor kurzer Zeit die Ansichten geteilte gewesen sind, ist erst in neuerer Zeit Klarheit entstanden. Als die wichtigste muß man die Hemmung des Wachstums bei Tieren ansehen, wofür in erster Linie die Störungen in der Entwicklung der langen Extremitätenknochen verantwortlich sind. Die Voraussetzung für das Bestehen solcher Störungen ist allerdings, daß die Exstirpation der Thymusdrüse möglichst frühzeitig (in den ersten Tagen nach der Geburt) erfolgt. Es zeigt sich dann an den Knochen neben der Verminderung der Länge und des Gewichts, neben abnormer Biegsamkeit und Brüchigkeit, wobei auch die Callusbildung ausbleibt oder zum mindesten verringert ist, ein gewisses pastöses Aussehen der Tiere. Im ganzen gleicht das Bild sehr der Rachitis. So ist die Epiphysenfuge verbreitert, die Umbildung des roten Markes in Fettmark verlangsamt, im Blutbild Abnahme der Lymphocyten, Zunahme der neutrophilen Leukocyten zu beobachten. Bei älteren Tieren tritt nach einer gewissen

Latenz (ca. 14 Tage) mit der Behinderung des Wachstums des Stadium adipositatis auf mit jenen geschilderten Störungen des Knochenwachstums, wobei auch die Dentition verzögert ist, und schließlich gehen die Tiere in ein Stadium cachecticum über, wobei nervöse Erscheinungen (Koordinationsstörungen, Muskelzittern) und anämische Erscheinungen auftreten und die Tiere schließlich im Koma enden. Je älter die Versuchstiere sind, um so leichter und um so vorübergehender sind die Erscheinungen. Ob die Ursache in dem vikariierenden Eintritt der Milz für die Thymus zu suchen ist, wie *Klose* und *Vogt*[20] es wollen, der den Tod dieser Tiere nach Milzexstirpation auftreten sah, sei dahingestellt.

Was die Veränderungen der Organe an thymektomierten Tieren anbetrifft, so sei zunächst auf die von *Klose* und *Vogt* u. a. beschriebenen Anomalien des Nervensystems, die histologisch in Veränderungen des Rückenmarks an den Wurzeln bestehen, ferner auf die vikariierende Vergrößerung der Milz und des Pankreas und die Hyperplasien der Schilddrüse hingewiesen. Auch die Hoden, sofern die Thymektomie in früherer Zeit durchgeführt ist, werden hyperplastisch. Bezüglich der Beeinflussung des Stoffwechsels, vor allen Dingen des Kalkstoffwechsels, sind die erhaltenen Resultate bisher widersprechend. Die experimentellen Erfahrungen allerdings, nach der von *Soli*[21] gemachten Beobachtung, daß thymektomierte Hühner nach einer gewissen Zeit Eier mit schlechter oder fehlender Kalkschale legen, weisen auf Störungen des Kalkstoffwechsels hin.

Bezüglich des Verhältnisses des Thymus zu den übrigen endokrinen Drüsen sei auf eine Thymusvergrößerung nach Kastration hingewiesen, sofern diese vor der Pubertät erfolgt. Genaue histologische Untersuchungen der Thymus ergeben dabei Vermehrung der Lymphocyten, keine Vermehrung der *Hassal*schen Körper. Auch nach der Pubertät vermag Kastration unter Umständen einen ähnlichen Einfluß auf die Thymus auszuüben, doch vermag auch die Kastration in diesen Fällen nicht die Altersinvolution der Thymusdrüse aufzuhalten. Thyreoidektomie scheint vergrößernd auf die Thymus einzuwirken, doch verfällt die Thymus im kachektischen Stadium der Involution. Verfütterung der Schilddrüse scheint ebenfalls eine Vergrößerung der Thymusdrüse hervorzurufen, desgleichen Entfernung der Nebennieren, während umgekehrt die Nebennierenrinde (Nebennierenrindeninjektion) Verkleinerung der Thymus und regressive Erscheinungen bewirkt.

Schließlich sei noch die Frage der Hyperthymisation berührt, doch müssen hier die Ergebnisse zum mindesten zweifelhafte genannt werden, so daß wir von deren Anführung absehen.

Für die menschliche Pathologie[22] von Bedeutung ist die Hyperplasie der Thymusdrüse, bzw. ihre Persistenz. Die Tatsache, auf die im Jahre 1830 *Kopp* zum ersten Male aufmerksam gemacht hat, daß der laryngospastische Anfall unter Stridor und Cyanose bei manchen Kindern auf die vergrößerte Thymus zurückzuführen sei, daher auch die Bezeichnung Asthma thymicum, hat zu umfangreichen Erhebungen über diesen Thymustod

geführt, über deren Ergebnis wohl das gesagt werden kann, daß zum mindesten nur für sehr wenige Fälle eine mechanische Ursache in einer hyperplastischen Thymus für den plötzlichen Tod der Kinder gesehen werden kann. Diese ganze Lehre verdichtete sich schließlich zu der *Paltauf*schen Lehre vom Status lymphaticus, deren Beschreibung wir hier übergehen, deren wichtigstes Ergebnis aber wohl in der Feststellung einer Hyperplasie des chromaffinen Gewebes (*Wiesel, Hedinger*) besteht. Schließlich sei auch auf die Thymushyperplasie bei der *Basedow*schen Krankheit hingewiesen.

Die Nebennieren.

Anatomie.

Die Nebennieren sind paarig angelegte Organe, die beiderseits kappenförmig dem kranialen Nierenpol aufsitzen. Ihr Gewicht beträgt etwa 11—12 *g*. Sie sind 4—5 *cm* breit, 3—3½ *cm* hoch. Neben diesen Nebennieren kommen auch, teils im Zusammenhang, teils isoliert, akzessorische Nebennieren vor, deren Bau sich oft wesentlich in der Anordnung von dem Hauptorgan unterscheidet. Man kann die Nebennieren als Organkomplex bezeichnen, weil sie die Vereinigung zweier in jeder Beziehung, d. h. sowohl morphologisch wie physiologisch, differenter Organsysteme bilden. Sie lassen sich in die sog. Rinde und das Mark zerlegen. Die Nebennierenrinde besteht aus Balken und Strängen, deren Zellen mit Körnchen besetzt sind, die das polarisierte Licht doppelt brechen, die also darnach und nach ihrer Eigenschaft gegenüber gewissen Fettfarbstoffen sich als Lipoide kennzeichnen lassen. Die sog. intermediäre Zone gehört, wie hier schon betont sei, der Nebennierenrinde an. Das Nebennierenmark stellt ein sehr gefäß- und nervenreiches Gewebe dar mit reichlichen multipolaren Ganglienzellen und Zellkonglomeraten, deren Zellen sich mit Chromsäure braun und mit Eisenchlorid schwarz-grün färben lassen. Man bezeichnet sie darum auch als chromaffine oder besser als phäochrome Zellen. Die Blutversorgung geschieht bei den Nebennieren von den Arterien der Aorta, der Arteria renalis und den Arterien des Zwerchfells aus durch ein subcapsuläres Gefäßnetz, das die Rinde versorgt und auch das Mark mit Blut speist. Neben diesen dringen auch Arteriae perforantes unmittelbar durch die Rinde bis in das Mark hinein. Die Nebennierenvenen führen in das Stromgebiet der Vena cava inferior. Was die akzessorischen Nebennieren, die wir oben bereits erwähnt haben, anbetrifft, so sind solche, welche die Anordnung von Rinde und Mark zeigen, selten, dagegen sind Anhäufungen sog. chromaffinen Gewebes, also dem Mark entsprechend, häufig. Bei einer gewissen Größe bezeichnet man sie nach *Thomas*[23] als Paraganglien, die sich an der Carotis, den sympathischen Grenzstrangganglien, im Plexus renalis, im linken Ganglion stellatum, an der Arteria coronaria sinistra, der Arteria mesenterica superior, an deren Abzweigungsstelle im Nierenhilus und längs der sympathischen Nerven finden. Konglomerate von Nebennierenrinde finden sich häufig am Nierenhilus versprengt, mitunter in den Nieren, ferner an den Venae supra-

renales und an den inneren Genitalien. Vergleichend anatomische Studien zeigen eine Vereinigung der das Nebennierenmark darstellenden und die Nebennierenrinde darstellenden Systeme zu den Nebennieren nur bei den Säugern. Bei Fischen besteht eine räumliche Trennung jener beiden Organsysteme, wobei man als Interrenalsystem die der Nebennierenrinde entsprechenden, durch lipoide Körperchen ausgezeichneten Gewebe zusammenfassen muß, als Adrenalsystem das aus chromaffinen Zellen bestehende. Bezüglich der Genese läßt sich entwicklungsgeschichtlich die Ableitung des Nebennierenrindensystems (Interrenalsystems) aus dem Mesoderm feststellen, das chromaffine Adrenalsystem dagegen entwickelt sich als ein Teil des Sympathicus aus dem Ektoderm. Die Verteilung des Adrenalsystems auf Carotisdrüse, auf die *Zuckerkandl*schen Nebenorgane des Sympathicus (Paraganglien) etc. ist auf die embryonale segmentale Anordnung zurückzuführen. Der Komplex von Interrenalsystem und Adrenalsystem als Nebenniere und ihre Beziehung räumlich zur Niere erklärt sich aus der Anlage dieser entwicklungsgeschichtlich an dem *Wolff*schen Gange. So ist es auch verständlich, warum die Interrenalgewebe sowohl zu den Keimdrüsen wie zu den Nieren späterhin als akzessorische Interrenalkörper Beziehungen beibehalten. Auf die feinere histologische Struktur der Nebennieren einzugehen, können wir hier verzichten. Die Paraganglien sind histologisch auch am besten durch die phäochromen oder chromaffinen Körperchen chrarakterisiert. Die akzessorischen Interrenalkörper bestehen neben dem bindegewebigen Stroma aus Parenchymzellen vollständig analogen Baues, wie die Nebennierenrinde, und schließlich stellen die echten akzessorischen Nebennieren immerhin seltenere Befunde dar. Sie sind, wie gesagt, reine Vereinigungen von Interrenal- und Adrenalgewebe.

Physiologie der Nebennieren.

Die Physiologie der Nebennieren ergibt zunächst das eine, daß die Exstirpation beider Nebennieren nach kurzer Zeit (Stunden bis Tagen) zum Tode aller Tiere führt. Als Ursache ist nicht die Schwere der Operation, sondern die Lebenswichtigkeit der Organe zu erkennen. Einseitige Nierenexstirpation führt zur funktionellen vikariierenden Leistung der übrigen akzessorischen Interrenal- und Adrenalorgane, bzw. zur Hypertrophie. Nach *Biedl*[24] ist bei partieller Nebennierenexstirpation das Erhaltensein von etwa $^1/_8$ der gesamten Nebennierensubstanz bei Katzen, Hunden, Kaninchen zur Erhaltung des Lebens notwendig. Die Frage, ob beim Tode nach der Exstirpation der Nebennieren der Ausfall des Adrenalsystems, also des Markes, oder des Interrenalsystems (der Rinde) der ausschlaggebendere ist, läßt sich im allgemeinen wohl dahin zunächst beantworten, daß die Erscheinungen dieses Ausfalls in einer schweren Adynamie, d. h. Verminderung der Muskelkraft, Asthenie und Apathie bestehen, die zur vollständigen Lähmung führen, gleichzeitig mit einem starken Absinken des arteriellen Blutdrucks, Erscheinungen, die auf das Nebennierenmark hinweisen. Indessen dürfte, namentlich nach den Untersuchungen von *Biedl,* auch dem interrenalen Gewebe funktionell für die

31*

Lebenswichtigkeit eine größere Bedeutung zukommen, da nach Untersuchungen an Säugetieren speziell dann die Lebensfähigkeit des Tieres erhalten wird, wenn der zurückbleibende Rest von $^1/_8$ der Nebennieren nur aus Rindengewebe besteht. Sonst läßt sich noch speziell aus den experimentellen Erfahrungen bei Nebennierenexstirpation folgendes sagen: Nebennierenexstirpation macht den sog. Zuckerstich unwirksam. Bei einseitiger Nebennierenexstirpation führt der Zuckerstich zum Verlust der Chromierbarkeit des Nebennierenmarks in der zurückgebliebenen Nebenniere. Die daraus gezogenen Schlüsse, daß der Zuckerstich auf das Nebennierenmark und von dort auf die Leber durch dieses wirkt, sind indessen hinfällig (*Jarisch*[25]), da der Operationsreiz an sich die Nebennieren zu stärkerer Sekretabgabe anregt. Adrenalin erzeugt nach *Starkenstein*[26] auch an nebennierenlosen Tieren eine Glykosurie. Auf Pigmentveränderungen der Haut (gesteigerte Pigmentbildung) nach Nebennierenexstirpation weisen Versuche von *Königstein*[27] hin; ob indessen zur Pigmentbildung lediglich das Mark dient, ist bisher nicht entschieden. Was die Einwirkung der Nebennierenexstirpation auf andere endokrine Drüsen (Schilddrüse, Hypophyse, Keimdrüsen, Pankreas) betrifft, so lassen sich darüber keine nennenswerten Angaben machen.

Chemie der Nebennieren[28].

Die geschichtliche Entwicklung im einzelnen übergehen wir, erwähnen nur, daß schon 1856 von *Vulpian* in den Nebennieren ein Chromogen festgestellt worden ist, das sich mit Eisenchlorid grün, durch Alkalien, Luft, Licht, Jod und Chlorwasser rot färbt. Nach den Voruntersuchungen *v. Fürths** und *Abels* ist dann von *Takamnie* im Jahre 1901 das Adrenalin rein dargestellt worden. Das Adrenalin hat folgende von *Friedmann* aufgedeckte chemische Konstitution:

$$C_9H_{13}NO_3 = \begin{array}{c} CH \\ \diagup\!\!\diagup \quad \diagdown \\ (HO)C \quad C.CH\,(OH)\,CH_2.NHCH_3. \\ | \qquad \| \\ (HO)C \quad CH \\ \diagdown\!\!\diagdown \;\; \diagup \\ CH \end{array}$$

Darnach ist es ein Ortho-dioxyphenyläthanolmethylamin oder Methylaminoäthanolbrenzcatechin. Es ist in jüngster Zeit auch die Synthese des Präparats gelungen. Während das synthetische Adrenalin optisch inaktiv ist, dreht das natürliche Präparat den polarisierten Lichtstrahl nach links. Die Inaktivität des synthetischen Präparats ist dadurch bedingt, daß es zu gleichen Teilen aus rechts- und linksdrehendem Suprarenin besteht. Eine Zerlegung dieses ergab dann aber, daß das hieraus resultierende Linkssuprarenin sich physiologisch, chemisch und physikalisch in nichts vom natürlichen Adrenalin unterscheidet, während das daraus resultierende d-Suprarenin eine sehr verringerte Wirkung des natürlichen hat. In bezug auf die physio-

* *v. Fürth* nannte den Körper Suprarenin, *Abel* Epinephrin und *Takamine* Adrenalin.

logische Wirkung steht das racemische inaktive Adrenalin in der Mitte. Bezüglich des chemischen Aufbaues der Adrenalinbildung folgen wir der Vermutung *E. Friedmanns,* wonach als Vorstufe dieses Körpers Oxyphenylserin oder Oxyphenylmethylserin in Frage kommen, möglicherweise aber auch Thyrosin und Phenylalanin. Ein näheres Eingehen auf diese Frage erübrigt sich hier. Wir werden bei der Besprechung der Stellung des Diabetes zur Frage der inneren Sekretion noch einmal auf diese Genese zurückkommen. Der chemische Nachweis des Adrenalins, der für die ganze Frage der Nebennierenwirkung von wesentlicher Bedeutung ist, gründet sich auf Farbenreaktionen, bzw. auf die reduzierende Wirkung. Man hat diese Verfahren: Eisenchloridreaktion, Jodreaktion, auch zu quantitativen Bestimmungen zu benutzen versucht, doch sind sie keineswegs als sichere Methoden anzuerkennen. Auch die neueste Modifikation der Jodmethode durch Säure darf, wenn auch als eine sehr empfindliche Reaktion, doch nicht als einwandfrei angesehen werden. Auf die Tatsache, daß Adrenalin sich durch 1—2‰ige Sublimatlösung rot färbt, sofern in der Sublimatlösung etwas Calcium bicarbonicum enthalten ist, sei hingewiesen, ferner auf die Tatsache der Rotfärbung der Adrenalinlösung durch Mangansuperoxyd.

Physiologie des Adrenalins[29].

Als wesentlichste Wirkung des Adrenalins ist die Steigerung des Blutdrucks anzusehen, die durch Einverleibung von Adrenalin in die Blutbahn bewirkt wird. Es ist dabei die Adrenalinwirkung als eine Vasoconstriction aufzufassen und wird gesteigert, wenn die gleichzeitig dabei auftretende pulsverlangsamende Wirkung des Adrenalins durch Atropinisierung oder Durchschneidung des Vagus ausgeschaltet wird: man erhält so eine auf ein mehrfaches Maß gesteigerte Blutdruckwirkung bei intravenöser Injektion. Es ist nun wichtig, daß man mit Adrenalin, selbst bei kleinsten Dosen, große Blutdrucksteigerungen zu erhalten in der Lage ist. Nach *Biedl* erhält man bei Verwendung natürlichen Adrenalins oder synthetischen Suprarenins bereits mit 0·0005 *mg,* sicher mit 0·002 *mg* pro Kilo Tier einen charakteristischen Druckanstieg von ca. 15—25 *mm* Hg, mit 0·005 *mg* kann die Drucksteigerung 50 *mm* Hg und mit 0·01 *mg* bereits 80—100 *mm* Hg betragen. Weitere Steigerungen der Dosis führen zu höheren Blutdruckwirkungen, wobei die maximale Blutdrucksteigerung durch 0·1 *mg* Adrenalin erreicht wird. Noch weitere Steigerungen führen nur zu toxischen Effekten, plötzlichem Herzstillstand oder Flimmern, zuweilen Lungenödem (*Biedl*). Die Art der blutdrucksteigernden Wirkung besteht hauptsächlich in einer vasoconstrictorischen Wirkung auf die Gefäße des Splanchnicusgebiets, wobei diese, sich stark kontrahierend, nunmehr das Blut aus dem Splanchnicusgebiet in das Extremitätengebiet verdrängen. Dabei werden in erster Linie, u. zw. mit sehr schwachen Dosen, schon die Nierengefäße zur Contraction gebracht. Auf die Gefäße des Gehirns wird dabei anscheinend keine vasoconstrictorische, vielleicht sogar eine dilatatorische Wirkung ausgeübt. Ebenfalls ist eine direkte Beein-

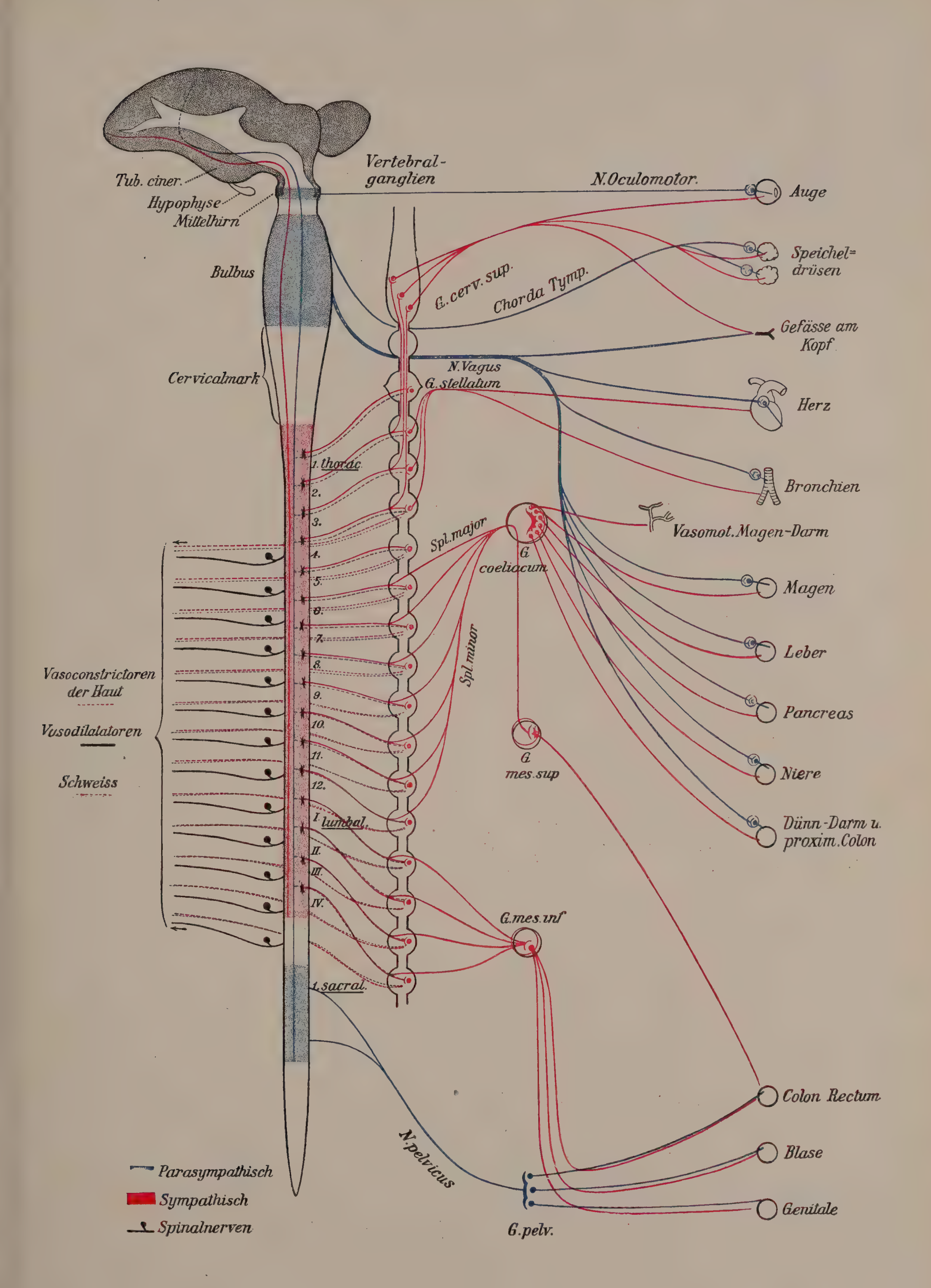
flussung des Lungenkreislaufes im Sinne einer Vasoconstriction kaum anzunehmen. Auch die Coronararterien scheinen gegenüber dem Adrenalin nicht vasoconstrictorisch beeinflußt zu werden. Der Angriffspunkt des Adrenalins ist sicher in erster Linie peripher, es wirkt unmittelbar auf die Gefäße, wenn auch eine Einwirkung auf das vasomotorische Centrum nicht auszuschließen ist; dabei kommt in erster Linie eine Einwirkung auf die kleineren und mittleren Gefäße in Frage, indem es hier eine Contraction der glatten Muskulatur hervorruft; es scheinen aber auch die Capillaren, da sie selbst die Fähigkeit der Contraction besitzen, durch Adrenalin constrictorisch beeinflußt zu werden. Wie weit Venen durch das Adrenalin vasoconstrictorisch beeinflußt werden, steht dahin. Experimentell zeigt sich nach subkutaner Injektion beim Menschen von 0·5 *mg* Adrenalin schon nach 5—12 Minuten ein Ansteigen des Blutdrucks, der 2—3 Stunden auf maximaler Höhe verharrt, um dann wieder abzusinken (*Biedl*). Subkutane und intramuskuläre Injektionen von Adrenalin wirken in gleicher Weise blutdrucksteigernd. Intravenöse Injektion ist beim Menschen gefährlich wegen der leicht aus dem Tierexperiment zu berechnenden toxischen Wirkung. Intrastomachale Einverleibung von Adrenalin führt zu keinen toxischen Erscheinungen, da wahrscheinlich das Adrenalin im Magendarmkanal seiner specifischen Eigenschaft entkleidet wird.

Die vasoconstrictorische Wirkung des Adrenalins ist zu einer biologischen Methode, zur quantitativen Schätzung des Adrenalins von *Trendelenburg* ausgebaut, wobei die Bauchvene eines Frosches mittels entsprechender Apparatur mit *Ringer*scher Flüssigkeit aus einer *Mariotte*schen Flasche durchspült wird, in der Weise, daß etwa 30—40 Tropfen in der Minute bei etwa 10 *cm* Wasserdruck aus der großen Bauchvene herausfließen. Die Zahl der abfließenden Tropfen wird pro Minute festgestellt und nunmehr die auf Adrenalin zu prüfende Lösung unter gleichen Verhältnissen in den zuführenden Schlauch eingespritzt. Je nach der Stärke des Adrenalins vermindert sich die Tropfenzahl. Die Verminderung der Tropfenzahl tritt sehr schnell ein, das Lumen der Vene kann mehr oder minder bald wieder frei werden. Auf diese Weise kann noch eine Adrenalinmenge von 0·00000125 *mg* nachgewiesen werden. Es ist zur Eichung einer Adrenalinlösung immer der Eichungswert eines genau dosierbaren künstlichen Adrenalinpräparates in Anwendung zu ziehen. Über die genauere Technik cf. in *Brugsch-Schittenhelm*[30] die Beschreibung der Methode.

Das Adrenalin besitzt nun neben der vasoconstrictorischen eine auf das sympathische Nervensystem gerichtete Wirkung, u. zw. in dem Sinne, daß es eine in specie das sympathische Nervensystem erregende Substanz darstellt oder besser, daß es der Erreger des sympathischen Nervensystems ist. Um ein Verständnis dafür zu gewinnen, werden wir hier eine Besprechung des neuesten Standes unserer Kenntnisse des vegetativen Nervensystems einfügen.

Das vegetative Nervensystem[31].

Bekanntermaßen unterscheidet man das animale, sich aus motorischen und sensiblen Nerven zusammensetzende Nervensystem, dem ein zweites, das vegetative Nervensystem, gegenübersteht (vgl. Taf. XVIII). Dieses vegetative Nervensystem versorgt mit einem Wort die Eingeweide, im speziellen motorisch



Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



die glatte Muskulatur und sekretorisch die sog. inneren Organe. Auch das Herz untersteht dem vegetativen Nervensystem. Die Differenzierung dieses vegetativen Nervensystems vom motorischen gelingt heute anatomisch-physiologisch und wurde in erster Linie von *Langley*[32] durchgeführt, wobei das Unterschiedliche des animalen und des vegetativen Nervensystems darin beruht, daß die zuführenden Nervenfasern beim animalen Nervensystem unmittelbar zu den Erfolgsorganen, seien es Muskelkörper oder Nervenkörper der Muskelfaser, seien es sensible Endkörperchen, ziehen, während beim vegetativen Nervensystem stets eine Ganglionzelle zwischen dem Erfolgsorgan und der aus dem Centralnervensystem austretenden Faser eingeschaltet ist, so daß man hier von präganglionärer und postganglionärer Faser spricht. Der Übergang eines Reizes von der präganglionären zur postganglionären Faser kann, wie uns die Versuche von *Langley* lehren, durch Nikotin gelähmt werden, so daß man gerade in dem Nikotin ein sehr gutes anatomisch-physiologisches Unterscheidungsmerkmal für die Abgrenzung des vegetativen Nervensystems besitzt. Das ganze vegetative Nervensystem nun wieder läßt sich des weiteren differenzieren, u. zw. in einen Teil, den man als den sympathischen Anteil bezeichnen kann, oder schlechtweg Sympathicus, und in einen zweiten Anteil, den man als autonomes Nervensystem bezeichnet. Im Gegensatz zu *Langley,* der die Gesamtheit des vegetativen Nervensystems autonomes Nervensystem nennt, bezeichnen die deutschen Autoren mit dem Ausdruck autonomes Nervensystem denjenigen Anteil des vegetativen Nervensystems, der aus dem Mittelhirn und verlängerten Mark entstammenden Nervenfasern besteht (in der Bahn des Nervus 3, 7, 9 und 10) (kranio-bulbärer Abschnitt des autonomen Nervensystems), ferner die Fasern, die aus dem untersten Lumbal- und Sakralmark stammen und im Nervus pelvicus verlaufen (sakraler Anteil des autonomen Nervensystems). So wie entwicklungsgeschichtlich das autonome Nervensystem sich vor dem sympathischen auszeichnet, so besteht auch in funktioneller Beziehung ein gewisser Gegensatz zwischen sympathischem und autonomem Nervensystem. Die glatten Muskelfasern einschließlich der Gefäße, ferner die Drüsen werden vom Sympathicus auf der einen Seite und vom autonomen Nervensystem auf der anderen Seite versorgt. Nur den Haarmuskeln, vielleicht auch den Schweißdrüsen und einem Teil der Gefäßmuskeln der Eingeweide kommt eine wahrscheinlich rein sympathische Innervation zu. Bei allen vom sympathischen und autonomen Nervensystem versorgten glatten Muskeln und Drüsen ist nun in gewissem Sinne zwischen der Funktion des sympathischen und des autonomen Nervensystems ein Antagonismus gegeben. Allerdings soll damit nicht ein vollkommener Antagonismus angedeutet sein, im Gegenteil ist gleichzeitige Funktion sowohl der entsprechenden Sympathicus- als auch der Fasern des autonomen Nervensystems denkbar (Synergismus). Über die Funktion im speziellen, d. h. die Wirkungsweise des sympathischen und der Funktion des autonomen Nervensystems, haben wir in neuerer Zeit Wesentliches durch pharmakologische Experimente erfahren. Der Versuche *Langleys* mit Nikotin war schon gedacht, daß es in elektiver Weise den Übergang des Reizes

von der präganglionären zur postganglionären Nervenfaser hemmt. Vom Atropin wissen wir des weiteren, daß es ein das autonome System lähmendes Gift ist, während umgekehrt die Substanzen der Muscaringruppe (Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin) Gifte sind, die auf Organe bzw. Organsysteme, die vom autonomen Nervensystem innerviert werden, als erregende Mittel angesehen werden müssen. Dabei sei von vornherein betont, daß sympathischen wie autonomen Nerven nicht bloß die Aufgabe zu erregen zufällt, sondern daß es specifische Nervenfasern in jedem der beiden Systeme gibt, die wir als hemmend ansehen müssen, so daß man von einer sympathischen Förderung und sympathischen Hemmung, autonomen Förderung und autonomen Hemmung spricht. Am Herzen beispielsweise ist das Pilocarpin ein Gift, das die herzhemmenden Vagusfasern erregt, das Atropin ein Gift, das die herzhemmenden Vagusfasern lähmt. Von allen pharmakologischen Substanzen nun in ihrer Wichtigkeit am bedeutendsten erscheint das Adrenalin mit Hinsicht darauf, daß es eine Substanz ist, die in elektiver Weise auf das sympathische Nervensystem einzuwirken im stande ist, u. zw. ohne Rücksicht darauf, ob die sympathische Nervenfaser die Funktion der Hemmung oder die Funktion der Förderung hat. Da die Aufgabe der sympathischen Fasern nun eine außerordentlich vielfältige ist, so ist es notwendig, um die Adrenalinwirkung auf das sympathisch innervierte System kennenzulernen, sie nunmehr genauer auseinanderzusetzen. Wir können das einigermaßen summarisch tun.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße war bereits oben besprochen. Es zeigt sich dabei in allen Versuchen, daß das Adrenalin nicht unmittelbar auf die Gefäßmuskulatur einwirkt, sondern auf die sympathischen Endigungen in den Gefäßen. Am Herzen verursacht das Adrenalin, sofern man den Vagus durch Atropin ausgeschaltet hat, nur so ist eine reine Beurteilung der Adrenalinwirkung möglich, eine Verstärkung der Kammersystole neben Beschleunigung der Contraction. Diese Verstärkung und Beschleunigung der Herztätigkeit durch Adrenalin ist auch am isolierten Herzen im *Langendorf*schen Apparat zu erzielen. Auch hier wirkt das Adrenalin auf die sympathischen Nervenendigungen erregend ein. Bezüglich der Einwirkung des Adrenalis auf die Lungen kann man heute als sicher annehmen, daß es entgegengesetzt dem Vagus (autonomes Nervensystem) wirkt, welch letzterer die Bronchialmuskeln zur Contraction bringt, während Adrenalin den Bronchialmuskelkrampf zur Lösung bringt. Daher, wie nebenbei bemerkt werden mag, die außerordentlich günstige krampflösende Wirkung des Adrenalins beim Bronchialasthma. Am Verdauungskanal kommt die Wirkung des Adrenalins einer Reizung des Splanchnicus gleich, d. h. die gesamte Darmmuskulatur erschlafft, nur der Sphincter pylori und der Sphincter ileocoecalis und der innere Schließmuskel des Mastdarms werden, genau wie bei der Splanchnicusreizung, zur Contraction gebracht. Alsdann sei noch von wichtigeren Wirkungen des Adrenalins die uterus contractionsbefördernde angegeben, die auch zu physiologischen Auswertungen des Adrenalins als quantitative Schätzungsmethode verwendet worden ist (Methode *A. Fraenkel*).

Auch die Einwirkung des Adrenalins auf das Auge ist physiologisch außerordentlich wichtig. Es kommt diese Wirkung des Adrenalins gleich der Reizung des Halssympathicus, d. h. durch Contraction des *Müller*schen Muskels wird eine Protrusio bulbi erzeugt und ferner eine Erweiterung der Pupillen durch Contraction des M. dilatator pupillae. Dabei ist es wichtig, daß auch hier wieder das Adrenalin auf die sympathischen Endorgane wirkt, da nach Ausschaltung des Ganglion cervicale supremum die Wirkung des Adrenalins bestehen bleibt. Man kann auch am ausgeschnittenen Auge die Adrenalinwirkung erhalten, worauf sich die *Ehrmann*sche Methodik des Adrenalinnachweises am herausgeschnittenen Bulbus des Frosches gründet. Da indessen auch andere Substanzen als Adrenalin ähnliche Pupillenerweiterungen am herausgeschnittenen Froschbulbus erzeugen können, so darf diese Reaktion nicht als eindeutig gelten. Die Adrenalinmydriasis zeigt noch einige besondere Merkwürdigkeiten insofern nämlich, als nach intravenöser Injektion selbst kleinster Dosen Adrenalins diese auftritt, während sie ausbleibt, wenn man in den Conjunctivalsack beim Menschen (auch beim Tier) selbst konzentrierte Lösung (1°/₀₀-Lösung) einträufelt. Indessen bei bestehenden Defekten des Hornhautepithels gelingt die Mydriasis sehr leicht. Nun hat sich weiter gezeigt, daß, wenn man das obere Halsganglion des Sympathicus exstirpiert, daß dann die Adrenalinmydriasis nach Instillation in den Bindehautsack viel leichter gelingt als unter normalen Verhältnissen. Das gleiche fand *Löwi*[33] nach der Exstirpation des Pankreas, so daß er daraus den Schluß zog, daß normalerweise dem Pankreas die Funktion zufalle, Hemmungsstoffe für manche vom Sympathicus innervierte Organe abzugeben. Indessen haben weitere neuere Versuche uns gelehrt, daß auch andere abdominelle Eingriffe ähnliche Erscheinungen erzeugen, so daß man schon darum aus dem *Löwi*schen Versuch die Annahme eines Hemmungsstoffes als nicht absolut schlüssig halten kann. *Straub*[34] führt zur Klärung der leichteren Auslösung der Adrenalinmydriasis nach Exstirpation des obersten Ganglions des Halssympathicus diese auf eine stärkere vasodilatatorische Blutfülle der Conjunctivalgegend zurück, die zu schneller Resorption des Adrenalins führt und auf ein leichteres Ansprechen der Sympathicusendigungen am Dilatator nach der Ausschaltung des Ganglions. Diese erhöhte Anspruchsfähigkeit tritt sowohl ein nach der Exstirpation des Halsganglions wie nach der Durchschneidung des Halssympathicus, nach der Durchschneidung der vorderen Rami communicantes in diesem Gebiet und schließlich auch nach Durchschneidung des Rückenmarks. Es ist wohl darum auch anzunehmen, daß die nach *Zak*[35] bei Affektionen des Peritoneums, des Magens und Darms auftretende, leicht zu erzielende Adrenalinmydriasis durch Instillation in den Bindehautsack gleichzusetzen ist einem stärkeren Erregungszustand in den sympathischen Innervationsendigungen am Dilatator pupillae, wodurch die *Löwi*sche Beobachtung für das Pankreas das Beweisende liefert.

Das Adrenalin zeigt weiter eine Einwirkung auf die Drüsen. So reizt es die Speichel- und Schleimdrüsen zur Sekretion, wobei im speziellen die

Speicheldrüsen den sog. dünnflüssigen Speichel secernieren, den man auch erhält nach Reizung der Chorda tympani. Dabei ist diese Sympathicuswirkung auch zu erzielen nach Exstirpation des obersten Ganglions des Halssympathicus und nach der Durchschneidung der Chorda tympani. Es handelt sich auch hier um eine Reizung der sympathischen Endigungen in der Drüse.

Adrenalin scheint sodann, nach den Untersuchungen von *Yukawa*[36], die Sekretion des Magensaftes anzuregen, nach den Untersuchungen von *Langley*[37] die Sekretion der Galle, dagegen wird das Pankreas nach *Langley*[37] durch Adrenalin nicht angeregt, höchstens eine bestehende Sekretion vermehrt. Große Dosen sind sogar in der Lage, die Sekretion des Pankreas zu hemmen. Die Schweißdrüsen werden, trotzdem ihre sympathische Innervation angenommen wird, merkwürdigerweise nicht von Adrenalin zur Erregung gebracht. Auf die Nieren wirkt das Adrenalin zunächst sekretionsvermindernd (es tritt eine Verkleinerung des Organs ein) durch eine contractorische Gefäßwirkung, nach deren Erschlaffung alsdann Polyurie stattfindet. Die Nebenniere wird nach *Biedl* zunächst so beeinflußt, daß der venöse Blutabfluß gesteigert wird, alsdann folgt die Phase verminderten Blutabflusses. Von der Einwirkung des Adrenalins auf das Blut erscheint uns das Wesentlichste neben einer geringen Eindickung mit Erhöhung des specifischen Gewichts und Vermehrung der roten Blutkörperchen, die auftretende Leukocytose, wobei im speziellen die neutrophilen Leukocyten und eosinophilen Leukocyten vermehrt, die mononucleären Leukocyten dagegen vermindert werden.

Es sei hier ausdrücklich auf den Gegensatz hingewiesen zu jenen Pharmaca, die reizend, bzw. lähmend auf das autonome Nervensystem einwirken, z. B. Pilocarpin, das umgekehrt wie das Adrenalin Vermehrung der Lymphocyten und Verminderung der eosinophilen und neutrophilen Leukocyten hervorruft.

Von den Stoffwechselwirkungen ist als die wichtigste einmal die Glykosurie hervorzuheben, auf deren specielle Genese weiter unten, wenn die stoffwechselphysiologischen Beziehungen der einzelnen Drüsen untereinander besprochen werden, eingegangen wird, sodann die Einwirkung des Adrenalins auf den Stickstoffwechsel und die Harnsäureausscheidung. Beide Einwirkungen werden eben dort besprochen werden, und schließlich sei noch erwähnt, daß subcutane, bzw. intraperitoneale Injektionen von Adrenalin die Temperatur zu steigern im stande sind.

Über die **physiologische Chemie der Nebennierenrinde** sind unsere Kenntnisse viel hypothetischer. Des reichlichen Gehaltes der Nebennierenrinde an Cholin war schon gedacht. Letzteres, chemisch als Trimethyloxyäthylammoniumhydroxid

$$\begin{matrix} CH_3 \diagdown & & \diagup CH_2CH_2OH \\ CH_3 - & N & \\ CH_3 \diagup & & \diagdown OH \end{matrix}$$

anzusprechen, ist nicht nur in der Nebenniere anzutreffen, sondern findet sich in allen parenchymatösen Organen und ist als ein Spaltungsprodukt des Lecithins, bzw. des Protagons aufzufassen. Die Annahme, daß das Cholin

als blutdrucksenkende Substanz ein Antagonist des Adrenalins sei, dürfte in dieser allgemeinen Fassung zum mindesten nicht zutreffen, zumal da nach Durchschneidung der Nervi vagi oder nach Ausschaltung dieser durch Atropin, kleine Cholindosen eine blutdrucksteigernde Wirkung ausüben. Das von *Popielski*[38] in der Nebennierenrinde entdeckte Vasodilatin (ein chemisch nicht definierter Körper) dürfte, wenn auch nicht identisch, so doch zum mindesten als cholinhaltiger Körper aufzufassen sein.

Die Lipoidgranula in den Zellen der Nebennierenrinde wurden bereits erwähnt. Ebenso sei auch hier noch einmal darauf hingewiesen, daß die Nebennierenrinde sehr reichlich Lecithin enthält. Da die Nebennierenrindengranula das polarisierte Licht nach Untersuchungen von *Kaiserling*[39] zum größten Teil doppelt lichtbrechen, so ist anzunehmen, daß ein großer Teil dieser aus Lecithin besteht, das seiner chemischen Natur nach als ein sog. Phosphatid, d. h. eine Verbindung zwischen einer Fettsäure, Glycerinphosphorsäure und Cholin, zu betrachten ist. Sicher ist aber aus mikrochemischen Untersuchungen anzunehmen, daß in der Nebennierenrinde neben diesem auch sog. Cholesterinester, die ganz besonders stark doppellichtbrechend sind, enthalten sind, vielleicht auch freies Cholesterin, das sich in fettsaurem Lecithin und Fetten leicht löst und unter diesen Umständen ebenfalls doppellichtbrechende Körnchen ergibt. Physiologisch sind die Beziehungen dieser Lipoide nicht hinreichend erforscht. Die entgiftenden Funktionen der Nebennierenrinde, wie man das, entsprechend anatomischen Veränderungen, die man nach Infektionen, Vergiftungen mit Cyankali, Phosphor etc. gefunden hat, zu schließen geneigt war, sind doch noch mehr oder minder hypothetischer Natur. Viel wichtiger ist die Beziehung der Nebennierenrinde zu gewissen Anomalien des Gehirns und der Keimdrüse. So ist es eine entwicklungsgeschichtlich interessante Beobachtung, daß hypoplastische Gehirnentwicklung sehr häufig mit einer Hypoplasie der Nebennierenrinde einhergeht. Ferner läßt sich eine Hypertrophie der Nebenniere zur Zeit der Schwangerschaft feststellen und eine Abhängigkeit ferner der Entwicklung der Keimdrüsen, bzw. der Geschlechtsteile von der Größe der Nebennierenrinde, vor allen Dingen aber eine Abhängigkeit der Geschlechtsfunktionen von der Nebenniere. Seit *Marchand*[40] weisen viele Beobachtungen auf die Nebennierenrindenvergrößerung bei Pseudohermaphroditismus hin. Kinder mit Hypernephromen zeigen sehr häufig des ferneren das Symptomenbild der frühzeitigen Geschlechtsentwicklung mit einer gewissen Wachstumstendenz des Körpers, und schließlich hat *Apert*[41] auf ein Krankheitsbild aufmerksam gemacht, das er **Hirsutismus** nennt und das sich durch exzessive Behaarung, Störungen der Sexualsphäre, abnorme Fettbildung kennzeichnet, bei gleichzeitig zu beobachtender Geschwulstbildung in den Nebennieren. Wenn auch aus all diesem eine prägnante Beziehung, vor allen Dingen eine Definierung dieser noch nicht völlig scharf gelingt, so kann man doch das eine entnehmen, daß zum mindesten zu den Keimdrüsen und wachstumregulierenden Drüsen Beziehungen seitens der Nebennierenrinde bestehen.

Die Hypophyse.

Anatomie.

Die Hypophyse besteht aus einem in der Sella turcica gelegenen drüsigen Vorderlappen und einem nervösen Hinterlappen. Sie wird umschlossen von der Dura mater, die sich durch eine Öffnung der Sella turcica hindurch in diese senkt. Während der vordere drüsige Lappen nur einen kleinen Fortsatz auf den sog. Hypophysenstiel nach oben cerebralwärts entsendet, steht der Hinterlappen als Hypophysenstiel mit dem Infundibulum des Gehirns in Verbindung. Der über dem Infundibulum gelegene dritte Ventrikel dringt durch einen als Recessus infundibuli bezeichneten Trichterstiel in den Hypophysenstiel ein. Die Blutversorgung des Vorderlappens geschieht von Ästen der Carotis interna aus, des Hinterlappens von Gefäßen der Pia mater. Histologisch finden sich im Vorderlappen Epithelschläuche von sog. chromophilen Zellen mit specifischen Granula (eosinophile und basophile), daneben nichtgranulierte, sog. Hauptzellen. Im Vorderlappen befindet sich eine kleine Cyste (*Rathke*sche Tasche), die entwicklungsgeschichtlich auf die Ausstülpung der Mundbucht zurückzuführen ist. Zwischen Vorderlappen und Hinterlappen liegt die sog. Pars intermedia, der histologisch insofern ein besonderer Charakter zukommt, als sich hier kolloidal gefüllte Follikel finden. Sie wird auch als Korkschicht oder Markschicht bezeichnet. Der Hinterlappen charakterisiert sich histologisch als aus nervösen Elementen (Nervenfasern) und Gliageweben bestehend. Entwicklungsgeschichtlich stammt, wie schon erwähnt, der Vorderlappen aus der Mundbucht. Es ist das eine in der vierten Embryonalwoche sich findende Ausbuchtung des Entoderms der Mundbucht (*Ratgke*sche Hypophysentasche), der sich eine gleiche Ausbuchtung des Bodens des dritten Ventrikels als Processus infundibularis von hinten anlegt. Die Entwicklung des nervösen Hinterlappens tritt gegenüber der des Vorderlappens beim Menschen stark zurück.

Bezüglich des Sekretionsmechanismus der Hypophyse ist eine Reihe von Theorien aufgestellt (*Thom*[42], *Thaon*[43], *Haller*[44]). Nach letzterem ergießt sich das Sekret aus dem Drüsenschlauch des Vorderlappens in den Subduralraum durch eine am vorderen Rande der Hypophyse sich findende Öffnung. *Edinger*[45] läßt die Hypophysenzellen des Vorderlappens in perivasculäre Lymphräume einmünden, die schließlich mit den Lymphräumen des Infundibulums in Beziehung stehen und durch die Spalten der Glia in das Gehirn einmünden. Für jene Ansicht, daß der Abflußweg durch den Hypophysenstiel erfolgt, spricht auch der Befund von hyalinen Körperchen im Hinterlappen und im lockeren Gewebe um den Hypophysenstiel durch *Herring*[46]. Es wären dann diese hyalinen Körperchen das specifisch wirksame Sekret der Hypophyse.

Physiologie der Hypophyse.

Als sicher muß man zunächst annehmen die Veränderung der Hypophyse nach der Exstirpation der Schilddrüse. So hat *Stieda*[47], von vielen Nachunter-

suchern bestätigt, eine Zunahme der Hypophyse im Laufe der Zeit, oft bis auf das Doppelte nach Thyreoidektomie gefunden, wobei besonders die Untersuchungen von *Herring* gelehrt haben, daß das Kolloid in dem vorderen Lappen der Hypophyse zunimmt. Nach *Biedl* ist die oft bis auf das Sechsfache erfolgte Hypertrophie der Pars intermedia das Wichtigste. Auch nach Entfernung der Keimdrüsen ist eine Hyperplasie der Hypophyse zu konstatieren, wobei insbesondere die eosinophilen Granulazellen zunehmen. Sehr wichtig sind die Befunde über die Zunahme der Hypophyse während der Schwangerschaft. Insbesondere lehren hier die Untersuchungen von *Erdheim* und *Stumme*[48] eine Veränderung der histologischen Struktur in dem Sinne, daß unter Erdrückung der an Größe, vielleicht auch an Zahl abnehmenden eosinophilen Zellen die Hauptzellen eine Metamorphose in die sog. Schwangerschaftszellen durchmachen. Das sind große Zellen, die sich besonders mit Eosin rot färben und fein granuliert sind. Nach der Schwangerschaft bilden sich diese Zellen wieder zu sog. Hauptzellen um. Die Vergrößerung der Hypophyse in der Schwangerschaft bezieht sich nur auf den vorderen Drüsenlappen.

Die Exstirpation der Hypophyse weist nur dann eindeutige Resultate auf, wenn sie nach der Methode von *Paulesco*[49] ausgeführt wird. Letztere Methode verzichtet gewissermaßen auf das Arbeiten im Dunklen, der Zugang geschieht von der Schädelbasis aus durch die Mundhöhle und legt die Hypophyse lateralwärts unter dem Schläfenlappen frei. Es zeigt sich nun, daß eine völlige Exstirpation der Hypophyse den Tod der Tiere (Hund, Katze) sofort herbeiführt. Das gleiche tritt ein durch Ablösung des Hypophysenstiels vom Gehirn. Teilweise Exstirpation des drüsigen Vorderlappens ist nach Versuchen von *Cushing* mit dem Leben der Tiere vereinbar, doch entstehen teilweise Erscheinungen, wie Polyurie, Glykosurie, Fettsucht, Störungen der Sexualfunktion (cf. hierzu die Auseinandersetzungen auf S. 353 im Artikel „Fettsucht"; daselbst ist auch die einschlägige Literatur zitiert).

Neuerdings hat auch *Aschner* ein intrabuccales Verfahren der Exstirpation der Hypophyse angegeben, dem allerdings von *Biedl* vorgeworfen wird, es führe nicht zur totalen Hypophysektomie, insofern nämlich, weil es die Pars intermedia am Hypophysenstiel zurückläßt. Darum sei auch *Aschners* Schlußfolgerung, daß die Hypophyse kein lebenswichtiges Organ sei, eben wegen jenes Zurücklassens eines großen Teils der Pars intermedia hinfällig. Indem wir diese Frage noch offen lassen, können wir aber mit *Aschner* und den anderen Experimentatoren den sicheren Schluß ziehen, daß bei wachsenden Tieren die Hypophyse schwere Störungen des Wachstums hervorruft. Diese Versuche decken sich mit denen von *Ascoli* und *Legnani*. Als das Wesentlichste muß man hier die Störungen am Skelet ansehen, die darin bestehen, daß die Epiphysenfugen erhalten bleiben und die Knochen zarter, weniger kalkreich, erscheinen. Die Knochen zeigen ferner abnorme Verkrümmungen. Röntgenologisch fällt neben dem Erhaltensein der Epiphysenfugen auch die schlechtere Kalkablagerung auf. Auch die Zahnentwicklung bleibt zurück und neben diesen Skeletstörungen ist eine starke Fettentwicklung zu konstatieren. Dadurch

gewinnen die im Wachstum zurückgebliebenen Tiere ein plumpes, jugendliches Ausehen. Neben der Störung des Knochenwachstums und der Fettentwicklung findet sich als drittes Symptom das Zurückbleiben der äußeren Genitalentwicklung und der inneren Keimdrüsen. Auch auf die Organe mit innerer Sekretion übt die (partielle) Hypophysenexstirpation bei solchen jugendlichen Tieren Störungen hervor; so bleiben die Milz, die Schilddrüse, die Nebenniere kleiner. Die Schilddrüse im speziellen ist durch Kolloidatrophie und Verringerung des interfollikularen Gewebes ausgezeichnet. Die Nebennieren zeigen Blutungen und eine gewisse Entdifferenzierung der Rinde. Die Thymusdrüse ist frühzeitig fettdurchwuchert und bildet schließlich nur ein Organ, das vielleicht $^1/_6$ der Größe einer normalen Thymusdrüse erreicht. Die stoffwechselpathologischen Veränderungen bei hypophysektomierten jugendlichen Tieren ergeben nach Herabsetzung des Stoffwechsels eigentümliche Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel, Stickstoffwechsel und Phosphorstoffwechsel, auf die wir im Zusammenhang noch weiter unten eingehen werden.

Über die Hypophyse existiert eine Hypothese von *v. Cyon*[50], der in ihr neben der Schilddrüse ein Regulationsorgan zur Regulierung der Blutfülle des Gehirns sah. Diese Hypothese, die sich auf die elektrische Reizung der Hypophyse und deren Folgeerscheinungen auf den Blutdruck durch *v. Cyon* gründete, kann heute als widerlegt gelten, da selbst Zerstörung der Hypophyse weder den Blutdruck noch die Pulsfrequenz zu ändern in der Lage ist, und ferner die Vaguserregbarkeit durch diese nicht verändert wird. Dagegen erscheint es als bedeutsam, daß Manipulationen am Hirnanhang vor allen Dingen am Hirnstiel eine transitorische Glykosurie und Polyurie, die selbst tagelang anhalten können (*Schaefer*[51]), hervorzurufen in der Lage ist. Auf die Bedeutung dieser Glykosurie und Polyurie werden wir im Zusammenhang weiter unter eingehen.

Physiologische Chemie der Hypophyse.

Eine Reindarstellung des physiologisch-chemisch wirksamen inneren Sekretes ist bis jetzt nicht gelungen. Chemisch wissen wir nur, daß die Hypophyse Jod zu binden im stande ist. Sodann hat man eine Anzahl sog. Hypophysenextrakte aus der Hypophyse dargestellt. So stellt das Pituitrin (Parke, Davis & Co.) einen 20%igen Extrakt des Hypophysenhinterlappens dar, das Pituglandol einen 10%igen Extrakt aus dem Infundibularteil der Drüse. Beide Extrakte sind eiweißfrei und obwohl sie dilatierend auf die Pupille des Froschauges wirken, enthalten sie kein Adrenalin. Die Hypophysenextrakte zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit der Wirkung des Adrenalins, die in einer allerdings nicht so hochgradigen vasoconstrictorischen und damit blutdrucksteigernden Wirkung besteht. Sodann rufen diese Extrakte auch eine gewisse Verstärkung und aktionsverringernde Wirkung auf das Herz hervor, teils durch centrale Erregung des Vagus, teils durch periphere Wirkung unmittelbar auf die Muskulatur des Herzens. Eine die glatte Muskulatur zur Contraction bringende Wirkung entfalten die Hypo-

physenextrakte auch auf den Uterus und die Harnblase, ebenso auch auf die Muskulatur des Dünndarms. Gleichzeitig geht diese muskelcontractorische Wirkung mit einer Steigerung der Erregbarkeit des Nervus pelvicus (Blase und Uterus) und einer Zunahme der hemmenden Sympathicuswirkung auf den Dünndarm einher. Schließlich sei auch noch der diuretischen Wirkung der Hypophysenextrakte gedacht, die auf einer direkten Reizung der secernierenden Nierenzellen beruht, neben einer in der Hauptsache gefäßdilatatorischen Wirkung auf die Nierengefäße. Über die stoffwechsel-pathologischen Eigentümlichkeiten bei Anwendung der Hypophysenextrakte vgl. w. u. Erwähnt sei, daß diese Hypophysenextrakte in ihrer Wirkung nicht etwa auf Bestandteile des nervösen Hinterlappens zurückzuführen sind, sondern in erster Linie auf die Bestandteile der Pars intermedia. Es scheint hierin die hauptsächlich wirksame innersekretorische Substanz mit jenen genannten Eigenschaften zu liegen. Extrakte aus dem drüsigen Anteil des Vorderlappens liegen im Handel nicht vor, so daß man über deren Eigentümlichkeiten nichts aussagen kann. Die Beziehungen der Hypophyse zum Wachstum, zur Niere, die Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel, die Beziehungen zum Gesamtstoffwechsel lassen die Krankheitsbilder der Akromegalie (als Hyperpituitarismus), des Diabetes insipidus, mancher Form von Glykosurie und der Dystrophia adiposo-genitalis ohne weiteres verständlich erscheinen (s. die einschlägigen Krankheitsbilder).

Die Zirbeldrüse (Glandula pinealis, Epiphyse).

Der Hirnanhang liegt beim Menschen als kleiner dreiseitiger Körper zwischen dem vorderen Vierhügelpaar, nach hinten mit der Commissura posterior des dritten Ventrikels, nach vorn mit der Commissura habenularum in Verbindung stehend. Die Epiphyse stellt entwicklungsgeschichtlich eine Ausstülpung der Decke des dritten Ventrikels vor, die als sich später verdickendes Epithel von Mesodermalgewebe umlagert wird. Das Lumen des dritten Ventrikels senkt sich durch den Recessus pinealis in die Drüse ein. Beim Menschen entwickelt sich die Zirbeldrüse etwa bis zum 7. Lebensjahr zunehmend und verfällt dann einer Rückbildung. Der sog. Hirnsand stellt als Konkrement, das, aus kohlensaurem und phosphorsaurem Erdalkali bestehend, im Inneren organische Zellmassen einschließt, eine derartige Involutionserscheinung dar. Histologisch stellt sich die Drüse beim Neugeborenen als ein polygonale Zellen enthaltendes Konglomerat von Follikeln dar, die durch gefäßführende Bindegewebssepten getrennt sind. Die Zellen selbst sind granulaführend, teils eosinophil, teis basophil, was für eine Sekretion zu sprechen scheint. In der Involutionsperiode nehmen die Zellen ab, das Bindegewebe dafür zu, letzteres kann auch hyalin entarten und Kalk in Ablagerungen aufnehmen.

Physiologie.

Die Herausnahme der Epiphyse bei erwachsenen Tieren scheint ohne Folgeerscheinungen zu sein. Bei jungen Hühnchen hat *Foà*[52] Exstirpations-

versuche der Epiphyse angestellt. Es zeigt sich in den ersten 2—3 Monaten nach der Operation bei den Tieren, die der Epiphyse beraubt waren, ein Zurückbleiben im Wachstum, das indessen nach drei Monaten wieder eingeholt war. Bei Hähnen, die ihrer Zirbeldrüse verlustig waren, war sodann eine schnellere Entwicklung des Sexualcharakters und der Hoden wahrzunehmen, anatomische Hypertrophie der Hoden und des Kammes. Darnach muß man annehmen, daß dem Fehlen der Zirbeldrüse eine begünstigende Wirkung auf die Entwicklung der Keimdrüsen und des sekundären Sexualcharakters zukommt, wenigstens bei männlichen Tieren. Insofern sind auch die Untersuchungen von *Biach* und *Hulles*[53] interessant, die an kastrierten jungen Katzen Atrophie der Zirbeldrüse fanden. Beim Menschen sind sehr häufig durch Tumoren bedingte Anomalien der Epiphyse aufgedeckt worden. Diese Tumoren sind, abgesehen von den lokalen Erscheinungen am Gehirn, meist gefolgt gewesen von eigenartigen trophischen Störungen (rasche Körperentwicklung), bzw. von einer frühzeitigen Genitalentwicklung. Während man heute geneigt ist, die trophischen Störungen auf gleichzeitig durch Hirndruck zu beziehende Störungen am Hypophysenstiel zurückzuführen, scheint, wenigstens nach den experimentellen Ergebnissen, die prämature Geschlechtsentwicklung auch dann noch im Sinne des Apinealismus zu deuten zu sein. Bezüglich der Epiphyse seien schließlich noch die *v. Cyon*schen Versuche[54] mittels Zirbeldrüsenextrakten erwähnt, ebenso wie dessen Reizversuche an der Zirbeldrüse. Indessen konnten die Versuche von *v. Cyon* sowohl hinsichtlich der Wirkung auf den Blutdruck als auch auf das Herz der Kritik nicht standhalten. Auffallend ist nur eine milchtreibende Wirkung der Epiphysenextrakte bei milchgebenden Ziegen (*Ott* und *Scott*[55]).

Die Keimdrüsen[56].

Für die Frage der inneren Sekretion scheint nach dem Stande der Wissenschaft in erster Linie der interstitielle Anteil der Keimdrüsen (*Leydig*sches Zwischengewebe) maßgebend zu sein. Es ist derjenige Anteil der Drüsen, den allem Anscheine nach diese innere Sekretion zufällt. Die *Leydig*schen oder interstitiellen Zwischenzellen, 1850 aufgefunden, entwicklungsgeschichtlich mesodermalen Ursprungs, liegen zwischen den Samenkanälchen in Konglomeraten, ähnlich etwa secernierenden Drüsenschläuchen, sie besitzen eosinophile und basophile Granula und lipoide Körnerchen. Seit *Bouin* und *Ancel*[57] neigt man der Ansicht zu, daß dieser interstitiellen Hodendrüse innersekretorisch derjenige Anteil zukommt an den Keimdrüsen, der für die Bestimmung des sekundären Geschlechtscharakters maßgebend ist. Als Beweis muß angeführt werden die Ausbildung sekundärer Sexualcharaktere bei Sterilität infolge doppelseitigen Kryptochismus, wobei das gute Erhaltensein der *Leydig*schen Zellen oft kontrastiert zur hyalinen Degeneration der Samenkanälchen. Auch experimentelle Ergebnisse (Unterbindung des Vas deferens, Röntgenbestrahlung des Hodens mit Atrophie der Canaliculi seminiferi etc.) lassen sich in diesem Sinne deuten.

Die *Leydig*schen Zellen, polygonal und oft außerordentlich groß, gleichen strukturell den secernierenden Drüsenzellen. Sie weisen Einlagerungen von osmierbaren, mit Hämatoxylinkupferlack färbbaren Körnchen auf, zeigen acidophile und basophile Granula, Pigmentkörnchen und Zellkrystalle.

Die entsprechenden interstitiellen Zellen am Ovarium liegen in dessen Stroma, ebenfalls als große rundkernige Zellen, vor allen Dingen in der Theca interna der Follikel. Im Gegensatz zum Hoden weist das interstitielle Gewebe am Ovar keine so kompakten Massen auf. Es bestehen auch histologisch bestimmte Unterschiede. Nach *Bouin* und *Ancel* ist die Genese der interstitiellen Elemente, die *Steinach*[58] **als Pubertätsdrüse** anspricht, zunächst hervorgegangen aus dem Mesenchym der Geschlechtsanlage, wobei man nach den eben genannten Autoren eine doppelte Genese annehmen muß, sog. fötale Zellen, die aus der Keimdrüsenanlage stammen, und postfötale, von Lymphzellen abstammend. *Barry*[59] sieht die interstitielle zwischen den Tubuli seminiferi als aus einzelnen Keimzellen entstanden an, die nicht bei der embryonalen Entwicklung in die Samenkanälchen aufgenommen worden sind. Eine postfötale Entstehung der Keimzellen aus Lymphzellen hat auch *Moreaux*[60] 1909 gefunden. Die interstitiellen Zellen machen nun postfötal eine gewisse morphologische Veränderung durch. So hat *Kassai*[61] gefunden, daß sich erst zur Zeit der Pubertät die typische interstitielle Form der Zellen herausbildet und diese sich vermehren. Nach der Pubertät, zur Zeit der Funktion der Samenzellen, vermindern sie sich wieder. Im Greisenalter sollen sie sich wieder vermehren. Am Ovar ist nach *Wallart*[62] das interstitielle Gewebe am stärksten in den Jahren nach der Geburt bis zur Pubertät entwickelt, nach der Pubertät ist eine Abnahme zu beobachten, während der Gravidität wieder eine Zunahme. Auch während der Menstruation pflegt das interstitielle Gewebe zuzunehmen. Auch beim Weibe spricht das Vorkommen der osmierbaren Körperchen und der acidophilen und basophilen Granula für eine innersekretorische Funktion. Bezüglich der Aufgabe dieser *Leydig*schen Zellen und ihrer Entstehung läßt sich wohl aus den entwicklungsgeschichtlichen Studien zusammenfassend sagen, daß sie, in ihrer ersten Anlage aus Keimzellen hervorgehend, wohl möglicherweise die Bestimmung des Geschlechts haben, in ihrer zweiten Anlage, die indessen noch nicht ganz geklärt zu sein scheint, vielleicht einen protektiven Reiz (nach *Halban*[63]) auf die vorhandenen sekundären Geschlechtsmerkmale ausüben. Die Differenzierung des Geschlechts bzw. die Entstehung der sekundären Geschlechtsmerkmale im ganzen scheint aber nach den neuesten Erfahrungen der Literatur die Aufgabe dieser interstitiellen Drüsen zu sein.

Wir müssen uns nun im folgenden zum Verständnis der Funktion der Drüse mit den sog. sekundären Geschlechtsmerkmalen befassen.

Am einfachsten schematisiert man die Geschlechtsmerkmale nach *F. E. Schulze* und *Poll*[64]:

Differentiae sexuales.

1. Essentiales sive germinales . . . .

Geschlechtsdrüsen (Gonaden).

2. Accidentales:
   a) Genitales subsidiariae
      α) Internae . . . . . . Leitungswege und akzessorische Drüsen u. s. w.,
      β) Externae . . . . . . Kopulations- und Brutpflegeeinrichtungen:
   b) Extragenitales
      α) Internae . . . . . . Stimmorgane psychische Unterschiede u. dgl.,
      β) Externae . . . . . . Unterschiede der Körperbedeckung, Bewaffnung, Färbung u. s. w.

Im einzelnen auf die Bedeutung dieser sekundären Geschlechtsmerkmale bei Tieren und Menschen einzugehen, unterlassen wir hier und verweisen auf die zusammenfassenden kritischen Arbeiten von *Hegar, Möbius, Foges, Korschelt, Hesse, Meisenheim, Sellheim, Harms*[65] u. a., vor allen Dingen auch *Biedl,* und bemerken, daß, wenn es auch nicht möglich ist, heute die interstitiellen Drüsen von den Keimzellen experimentell zu trennen, daß doch sowohl das Studium pathologischer Fälle, vor allen Dingen Kryptorchismus, die Röntgenbestrahlung und die Transplantation den Einfluß der interstitiellen Zellen vor allem auf die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale wahrscheinlich gemacht haben. So zeigen Tiere mit Kryptorchismus, ebenso auch Menschen, bei denen eine Atrophie der Samenkanälchen, teilweise mit hyaliner Degeneration vorhanden ist, eine gut erhaltene interstitielle Drüse und vollständig ausgebildete sekundäre Geschlechtsmerkmale, ohne daß sie zeugungsfähig sind. Unterbindung der Vasa deferentia nach *Bouin* und *Ancel*[66] verhindert die Bildung der Spermatozoen mit Schwund der Spermatogonien ohne Änderung der sekundären Sexualmerkmale. Weitere Versuche an Kaninchen von eben genannten Autoren mit einseitiger Kastration und Unterbindung der Vasa deferentia der anderen Seite ergaben bei erhaltenen Sexualzeichen Hypertrophie der *Leydig*schen Zellen und Degeneration der *Sertoli*schen Zellen. *Steinachs* Transplantationsversuche[67] mit Hoden ergaben einwandfrei, daß die Pubertätsentwicklung nicht durch die Samenzellen an sich bedingt ist, sondern durch die interstitielle Drüse, die das Wachstum der Geschlechtsorgane, der somatischen Geschlechtsmerkmale, ferner auch die specifische Stimmung, die Erotisierung des Zentralnervensystems bedingt, aus welch letzterem der Geschlechtstrieb und die Reflexfunktionen entspringen. *Steinach* vermochte sogar durch seine Transplantationsversuche an Meerschweinchen aus dem männlich angelegten Typus einen weiblichen mit Mamma und Brustwarzen und auch sonst vollkommen weiblichen Typus zu entwickeln, so daß er von einer männlichen und einer weiblichen Pubertätsdrüse hinsichtlich der *Leydig*schen Zellen spricht.

Über den Einfluß der *Leydig*schen Zellen existiert nun in dem System der endokrinen Drüsen sowohl als auch in den Geschlechtsmerkmalen und dem Organismus im allgemeinen eine ganze Reihe von positiven Versuchen,

aus denen wir hier nur das Wichtigste kurz anführen können. Im einzelnen verweisen wir hier auf die ausführliche Darstellung von *W. Harms* über innere Sekretion der Keimdrüsen und ihre Beziehungen zum Gesamtorganismus (1914). Zunächst zeigt sich beim Menschen, daß vor der Pubertät vorgenommene Kastration sowohl beim Manne als auch beim Weibe zu einer geringen Entwicklung der entsprechenden Genitalorgane führt. Es bleibt eben, wie auch bei Tieren, denen in der frühesten Jugend die Keimdrüsen exstirpiert worden sind, der ganze Genitalapparat in der Entwicklung zurück. Nach der Pubertät führt die Kastration ebenfalls zu einer Reduktion der Geschlechtsteile, ebenso wie auch bei Tieren die Brunst ausbleibt. Bezüglich des Geschlechtstriebes soll vor der Pubertät erfolgende Kastration der Hoden wie der Ovarien zur Unterdrückung des Geschlechtstriebes führen, wenngleich auch wiederum von einem sog. cerebralen Geschlechtstrieb berichtet wird, der auch vor der Pubertät kastrierten Menschen erhalten bleibt. Ebenfalls pflegt bei präpuberaler Kastration der infantile Charakter der Stimme erhalten zu bleiben, was auf ein Stehenbleiben der Kehlkopfentwicklung zurückzuführen ist. Der sog. Stimmwechsel bleibt bei männlichen Kastraten aus. Die Stimme bleibt eine hohe Knabenstimme. Fällt die Kastration in die Pubertätszeit, so erhält sich die mutierende Stimme, nach der Pubertät ändert sich die Stimme nicht oder nur unwesentlich. Die extragenitalen Geschlechtscharaktere ändern sich bei Kastrierten vor allen Dingen durch Differenzen in der Behaarung. Die Behaarung der Regio pubio, die beim Manne von der oberen Haargrenze zum Nabel spitz auslaufend ist, zeigt bei Kastraten eine horizontal verlaufende Haargrenze wie bei der Frau. Die Haarentwicklung ist spärlich, die Haare selbst sind weich. Männliche Kastrate zeigen des ferneren im Gegensatz zum Manne dauernd ein dickes und stark wachsendes Kopfhaar. Der Bart bei präpuberal Kastrierten kommt nicht zur Entwicklung oder fällt bei postpuberalen Kastrierten aus. Nur bei Greisen bleibt er nach der Kastration erhalten. Ferner wird durch die Kastration eine Änderung des hauptsächlich durch das Skelet bedingten Habitus erzielt. Es wird sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Kastraten ein Habitus erzeugt, den man als die asexuelle Form bezeichnen kann. Dadurch gewinnt der weibliche Typ einen männlichen Charakter, der männliche Typ einen mehr weiblichen. Über den Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel werden wir zusammenhängend später berichten.

Sehr wichtig sind die Beziehungen der Keimdrüsen zu anderen endokrinen Drüsen. So erzeugt die Kastration eine Nebennierenrindenhypertrophie, eine Vergrößerung der Hypophyse, wobei besonders die eosinophilen Zellen vermehrt und vergrößert befunden wurden. Die Thymus wird vergrößert, die normale Involution hinausgeschoben. Nach *Biach* und *Hulles*[68] tritt ferner eine Atrophie der Zirbeldrüse nach der Kastration ein (Versuche an weiblichen Katzen, die im Alter von 3—4 Wochen kastriert worden sind).

Zum Studium der Funktion der Keimdrüsen, bzw. zur Aufhebung der Ausfallserscheinungen nach der Kastration ist eine Reihe experimenteller

Untersuchungen angestellt worden, die man nach *Nußbaum* in die Transplantations-, Implantations- und Transfusionsversuche einteilen kann. Unter dem ersten Begriff faßt man die Überpflanzung des Ovars oder des Hodens mit der Absicht, das Organ an anderer Stelle anwachsen zu lassen, zusammen. Unter Implantation ist die Übertragung der Drüse an eine andere Stelle ohne Rücksicht auf eine gute Ernährung der Drüse, unter Transfusion ist die Einspritzung des Keimdrüsenbreies oder eines Keimdrüsenextraktes zu verstehen. Aus all diesen Versuchen, auf die im einzelnen wegen der allzu geringen Ausbeute einzugehen sich erübrigt, erscheinen die *Steinach*schen Transplantationsversuche am allerwichtigsten. *Steinach* kastrierte die Keimdrüsen junger Meerschweinchen, bzw. Ratten beiderlei Geschlechts, gleichen Wurfes, indem er beispielsweise jungen kastrierten Männchen die Ovarien transplantierte zu einer Zeit, in der die sekundären Geschlechtsmerkmale noch nicht vorhanden waren. Aus diesen Versuchen ergab sich, daß bei männlich angelegten Individuen Brustwarze und Mamma zur Ausbildung kamen und die Tiere im Wachstum und Gestaltung vollständig Weibchen glichen. Auch Behaarung und Fettansatz entsprach vollständig dem weiblichen Typus, woraus *Steinach* den Schluß zieht, daß eine vom Ei aus bestimmte geschlechtliche Anlage nicht existiere. Sowohl die sekundären somatischen als auch die sekundären psychischen Geschlechtscharaktere können transformiert werden und sind bestimmbar durch die *Steinach*sche Pubertätsdrüse. Je früher der Austausch der Pubertätsdrüse erfolgt, desto umfassender wird ihr Einfluß auf die neue Geschlechtsrichtung des Individuums.

Sind dies die interessantesten und für die innere Sekretion wichtigsten Ergebnisse aus allen Transplantationsversuchen, so stellen demgegenüber die Injektionsversuche, bzw. Transfusionsversuche eine geringe Ausbeute dar. Mag auch eine Milderung klimakterischer Beschwerden durch Verabreichung von Ovarialsubstanz erzielt werden, ein sichtbarer Einfluß auf die Altersinvolution des Uterus ist bisher mit Sicherheit noch niemals durch eine solche Therapie festgestellt worden, ebensowenig wie etwa die Injektion von Hodenextrakten im Sinne *Brown-Séquard* irgend einen Einfluß auf die Ausfallserscheinungen der Kastration haben und die Injektion von Sperminum Poehl einen derartigen Einfluß ausüben.

Das Pankreas (*Langerhans*scher Inselapparat).

Die innersekretorische Funktion des Pankreas.

Im Jahre 1869 beschrieb *Langerhans*[69] unregelmäßige und zerstreute Zellgruppen im Pankreas von rundlicher Form, aus polygonalen Zellen, mit oft größeren Kernen und häufig mit Granula versehen, bestehend. Diese nach ihm benannten *Langerhans*schen Inseln zeigen eine starke capilläre Blutversorgung, die in innigen Beziehungen zu den Zellelementen stehen und von einer Bindegewebskapsel umkleidet sind. *Heiberg*[70] gibt an durchschnittlich etwa 63 Inseln im duodenalen Abschnitt, 148 im linealen und 109 Inseln im mittleren Teil des Pankreas. Über ihren Ursprung entwicklungsgeschichtlich

und über ihre Abhängigkeit von dem übrigen secernierenden Drüsenparenchym des Pankreas ist eine Anzahl Hypothesen aufgestellt, auf die im einzelnen einzugehen sich erübrigt. Man kann sie heute wohl mit gutem Recht, vor allen Dingen auch nach den Studien von *Heiberg* als epitheliale Elemente auffassen, die in keinem Abhängigkeitsverhältnis zu dem sekretorischen Drüsenparenchym des Pankreas stehen.

Die Aufgabe dieser *Langerhans*schen Inseln ist, nach experimentellen Exstirpationsversuchen und nach Unterbindungsversuchen der Ausführungsgänge des Pankreas zu schließen, darin zu sehen, daß sie Stoffe abgeben, die den Kohlenhydratstoffwechsel regulieren. Es zeigt sich nämlich nach tierexperimentellen Versuchen (*Mering* und *Minkowski*), daß Exstirpation des Pankreas einen Diabetes mellitus erzeugt, desgleichen schwere Resorptionsstörungen. Beides wird vermieden durch Unterbindung sämtlicher Ausführungsgänge des Pankreas, wobei zwar eine Atrophie des äußeren Drüsenparenchyms eintritt, aber weder der Kohlenhydratstoffwechsel noch das Resorptionsvermögen des Darmes irgendwie nennenswert Not leidet, trotzdem das äußere Verdauungssekret des Pankreas in Fortfall kommt und gleichzeitig eine Atrophie des äußeren Drüsenparenchyms mit Erhaltensein der *Langerhans*schen Inseln eintritt.

Es liegt ja der Schluß nahe, diese Vermeidung der Resorptionsstörungen nach Unterbindung mit Atrophie des Drüsenparenchyms auf die *Langerhans*schen Inseln zurückzuführen; wir haben uns indessen speziell und eingehend mit dieser Frage beschäftigt und können nicht umhin, zum mindesten auf den möglichen Einwand hinzuweisen, daß das Hormon auch von dem noch stets — auch nach schwerster Atrophie des Drüsenparenchyms — erhalten gebliebenen Epithel der Ausführungsgänge geliefert werde.

Im Anschluß an diese Ausführungen über die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach Ausschaltung des Pankreas mag hier ein Überblick gegeben werden zunächst über den Kohlenhydratstoffwechsel, soweit er heute experimentell übersehen werden und in Abhängigkeit von der Funktion endokriner Drüsen gebracht werden kann. Sodann wollen wir auch den Begriff des Pankreasdiabetes in dieser Besprechung abhandeln.

Einen Weg zur Kenntnis der Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels haben die Untersuchungen von *Claude Bernard* angebahnt. *Claude Bernard* fand, daß der Stich an einer bestimmten Stelle des vierten Ventrikels (in der Gegend der Ala cinerea) mit Glykosurie einhergeht. Weitere experimentelle Untersuchungen haben dann gelehrt, daß dieser sog. Zuckerstich, an Kaninchen ausgeführt, nur dann von Erfolg begleitet ist, wenn gleichzeitig ein Glykogenvorrat der Leber vorhanden ist. Die glykogenfrei gemachten Tiere reagieren nicht auf den Zuckerstich. Die Ausscheidung des Zuckers durch die Nieren ist dabei nicht das Wesentliche, sondern die Überschwemmung des Blutes mit Zucker (Hyperglykämie), und diese Überschwemmung kommt dadurch zu stande, daß durch jenen Zuckerstichreiz die Leber zur Abgabe von Dextrose aus dem Glykogen der Leber gezwungen wird. Durchschneidung des linken Grenzstranges des Sympathicus führt zum Sistieren dieser Glykosurie. Dadurch wird bewiesen, daß der Reiz des Zuckerstichs auf sympathischer Bahn der

Leber vermittelt wird und daß im speziellen der Reiz durch den linken Grenzstrang läuft. Durchschneidung des rechten Grenzstrangs bleibt ohne Einfluß auf die Wirkung des Zuckerstichs. Man hat nun annehmen zu können geglaubt, daß die Einwirkung des linken Sympathicus zunächst auf die Nebennieren erfolge und diese zur Abgabe von Adrenalin veranlasse, daß, in zweiter Linie erst auf die Leber wirkend, diese zur Abgabe von Zucker veranlaßt wird. Indessen darf man nach den Untersuchungen von *Jarisch*[71] mit Sicherheit eine derartige Annahme ausschließen und man ist zu der Annahme vollständig berechtigt, daß dieser Zuckerstichreiz unmittelbar auf sympathischem Wege der Leber zugeführt wird. Experimentelle Untersuchungen über Glykosurien haben uns nun gelehrt, daß es bestimmte Pharmaca gibt, die hyperglykämisch wirkend, bald centralwärts, bald peripherwärts angreifend, Glykosurie herbeiführen, z. B. das Koffein, das unter Umständen durch centrale Wirkung, ähnlich dem Zuckerstichreiz, die Leber zur Abgabe von Zucker bringt, während umgekehrt das Adrenalin nachweislich nicht centralwärts, sondern peripherwärts wirkend auf die Sympathicusendigungen, ebenfalls die Leber zur Abgabe von Glykogen veranlaßt. Es lag nun nahe, nach der Kenntnis des Zuckercentrums von *Claude Bernard,* im Boden des vierten Ventrikels nach einem übergeordneten cerebralen Centrum zu suchen und speziell das, wo nach den Untersuchungen von *Edinger* ein Sympathicuscentrum am Boden des dritten Ventrikels zu vermuten ist. Eine Reihe experimenteller Versuche lehren indessen, daß durch Reizung dieser sog. Sympathicuscentra es nicht möglich ist, selbst unter der Voraussetzung starker Glykogenanhäufung in der Leber beim Kaninchen ein übergeordnetes Zuckercentrum nachzuweisen und erst die Untersuchungen von *Aschner*[72] scheinen in dieser Beziehung Aufklärung zu bringen. Er durchstach die Hypophyse und führte dann den Einstich in den Boden des dritten Ventrikels. Alsdann war der Stich von Glykosurie begleitet. Daraus geht hervor, daß die Glykosurie durch ein Hineingelangen eines specifischen Sekrets aus der Hypophyse (wahrscheinlich der Pars intermedia) in das cerebrale, am Boden des dritten Ventrikels gelegene Sympathicuscentrum bedingt wird. So wird es auch verständlich, warum in manchen Fällen Veränderungen der Hypophyse mit Glykosurie einhergehen. Man darf annehmen, daß hier eine Überfunktion der Elemente der Pars intermedia in nähere Wechselwirkung auf das sympathische Centrum am Boden des dritten Ventrikels zutage tritt und so einen Dauerreiz auf die Leber zur Abgabe von Dextrose führt. Damit allein ist aber die Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels nicht erklärt. Die Tatsache, daß das Adrenalin, unmittelbar auf die Sympathicusendigungen der Leber wirkend, diese zur Abgabe von Dextrose zwingt, war schon angedeutet. Diese Mobilisierung des Zuckers in der Leber ist dabei weitergehend, als etwa die einfache Sympathicuswirkung durch den Zuckerstich oder den Hypophysenstich. Das Adrenalin vermag nämlich auch dann zuckerbildend auf die Leber einzuwirken, wenn keine Glykogenvorräte in der Leber vorhanden sind. Das Adrenalin ist daher als ein weitergehendes zuckermobilisierendes Agens mit specifischer Wirkung auf die Sympathicus-

endigungen anzusehen, wobei erwähnt werden muß, daß eine vorher glykogenfreie Leber nach der Einwirkung von Adrenalin Glykogen in den Depots aufweist. Es ist also nicht nur weitestgehende Zuckermobilisierung, sondern auch Glykogenfixierung durch Adrenalin zu bewirken. Dadurch wird es verständlich, daß, während die Hypophyse nur mäßige Einwirkung auf die Regulierung der Zuckerabgabe in der Leber hat, das Adrenalin weitgehende Zuckerbildung und Zuckerabgabe fördernde Eigenschaften besitzt, die aller Wahrscheinlichkeit nach sich dabei nicht nur auf die Leber beschränken, sondern auch auf die Zuckerbildung und Zuckermobilisierung in anderen Organen, z. B. Muskulatur sich richten.

Nun war bereits erwähnt worden, daß das Pankreas Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel hat. Diese Beziehungen lassen sich indirekt dadurch erweisen, daß nach den Versuchen von *Mering* und *Minkowski* Exstirpation des Pankreas einen dauernden Diabetes mellitus beim Hunde erzeugt. Klinische Beobachtungen pro experimento beim Menschen bestätigen die Tatsache eines Diabetes mellitus auch beim Menschen nach Ausfall der Pankreasfunktion. Es war auch bereits der Tatsache Erwähnung getan, daß Ausfall der Pankreasfunktionen dabei nicht im Sinne eines Ausfalls der äußeren sekretorischen Funktionen gedacht werden darf, sondern auf den Ausfall der innersekretorischen Elemente, wahrscheinlich der sog. *Langerhans*schen Inseln, zurückgeführt werden muß.

Die Deutung jener eigentümlichen, als Diabetes mellitus imponierenden Stoffwechselstörung nach Pankreasexstirpation ist nun außerordentlich schwierig. Zunächst sei erwähnt, daß Erfahrungen am Hunde lehren, daß diese Stoffwechselstörungen beim Hunde niemals den schwersten Grad eines Diabetes mellitus zeigt, wie man ihn beim Menschen beobachten kann. Bei kohlenhydratfreier Ernährung bleibt das Verhältnis des ausgeschiedenen Zuckers (Dextrose) zum ausgeschiedenen Stickstoff stets unter dem Werte von 4. Außerdem zeigt der Diabetes mellitus beim Hunde nach Pankreasexstirpation niemals die Eigentümlichkeiten der schweren Acidosis, die beim Menschen gewissermaßen die Begleiterscheinung schwerer Formen des Diabetes ist. Wie ist nun der Ausfall der Pankreashormons bezüglich des Auftretens jener Stoffwechselstörungen zu erklären? Die Ansicht *Pflügers*, daß das Pankreas die Kohlenhydratregulierung auf nervösem Wege vermittelt, darf nach den Ergebnissen der Transplantationsversuche und Parabioseversuche fallen gelassen werden, das Pankreas muß innersekretorische Hormonbildung entfalten. Um diese Wirkung kennen zu lernen, wurde eine Reihe von Experimenten angestellt. Substitutionstherapeutische Versuche zur Ausschaltung der Pankreasexstirpationsfolgen sind hinsichtlich Größe und Umfang der diabetischen Stoffwechselstörung ohne Erfolg geblieben. *Biedl* zeigte, daß Unterbindung des Ductus thoracicus am Halse oder die Anlegung einer Duktusfistel mit Ableitung der Duktuslymphe nach außen in zwei Drittel und mehr aller Fälle zum Auftreten einer Glykosurie führen. Er schloß daraus, daß das Pankreas seine innersekretorischen, kohlenhydratregulierenden Sekrete

in die Duktuslymphe ableitet. In diesem Falle müßte aber die Duktuslymphe eines gesunden Hundes beim pankreasdiabetischen Hunde diese Hormonwirkung zur Geltung bringen. Leider ist das aber nicht der Fall, so daß wir auch diese positive Hormonwirkung als experimentell begründet nicht anerkennen können. *Hédon*[73] ging von einem anderen Gesichtspunkte aus. Er leitete, in der Annahme, daß das Pankreashormon in den Blutwegen sich aufhalte, das Carotisblut eines gesunden Hundes kreuzweise in das eines pankreasdiabetischen, wodurch er beim pankreasdiabetischen Hunde die Glykosurie zum Verschwinden brachte. Diese Versuche *Hédons,* ebensowenig wie seine späteren, scheinen uns indessen nicht beweiskräftig genug zu sein, um die Anwesenheit eines Pankreashormons zu beweisen, ist es doch denkbar, daß in dem Blute des gesunden Hundes Stoffe enthalten sind, welche die Durchlässigkeit der Niere für Zucker in irgend einer Weise beeinträchtigen. Ohne genauere Kenntnisse der Blutzuckerverhältnisse in solchen Fällen kann man daher über das Pankreashormon keine Schlüsse ziehen. Die ursprünglich für das Pankreas reservierte Glykolyse kommt allen Organen zu. Man findet sie in Lunge, Leber, Milz und Niere ebenso wie im Pankreas. Die Versuche *Stocklasas* über die Alkoholgärung auch in tierischen Organen sind zudem nicht bestätigt und haben im großen ganzen wohl nicht unberechtigten Widerspruch gefunden. Die von *Cohnheim* angenommene aktivierende Wirkung des Pankreas auf Muskelpreßsaft, bzw. auf Leberbrei (*R. Hirsch*) ist ebenfalls nicht bestätigt worden, bzw. die Deutung neuerdings durch Untersuchungen von *Levene*[74] geändert worden.

Von Bedeutung erscheinen Versuche *de Meyers*[75], die dartun, daß eine Leber bei der Durchspülung mit zuckerhaltiger *Ringer*-Lösung Glykogen zum Ansatz bringt, und daß dieser Ansatz gesteigert wird durch Zufügung von Pankreasextrakt. Dadurch gewinnt das Pankreas eine konkrete Bedeutung im Sinne einer den Glykogenumsatz hemmenden, bzw. die Glykogenneubildung fördernden Funktion. Seine Versuche bestätigen die *Zülzer*schen. *Zülzer* hatte schon im Jahre 1907 auf dem Kongreß für innere Medizin die Ansicht ausgesprochen, daß das Pankreas eine Substanz enthalte, die im stande sei, den Zuckerabbau in der Leber bei Durchblutungen zu hindern, vor allen Dingen aber, die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalins auf die Leber zu hemmen. Es würde also durch die Versuche *de Meyers* nicht nur eine Bestätigung dieser *Zülzer*schen Versuche zu sehen sein, sondern darüber hinaus noch die Fähigkeit des Pankreas bewiesen sein, einen Zuckeraufbau in der Leber zu bewerkstelligen. Wir selbst haben diese Versuche in unserem Laboratorium aufnehmen lassen und es zeigt sich in der Tat, daß die *Zülzer*schen Versuche zu Recht bestehen. Damit allein läßt sich jedoch die Theorie des Pankreasdiabetes nicht aufbauen. Insofern sind von großem Interesse die Untersuchungen, die *Starling*[76] mit seinen Mitarbeitern angestellt hat, der ein ausgeschnittenes Hundeherz mit einem mit Hirudin versetzten Blute durchblutete. Er zeigte, daß das Hundeherz beim diabetischen Hunde und bei Speisung mit eigenem Blut weniger Zucker aufnimmt, bzw. gar keinen Zucker ver-

braucht, gegenüber dem normalen Herz, das mit normalem Blut gespeist wird. Umgekehrt nimmt das diabetische Herz den Zucker an und zersetzt ihn, wenn es mit normalem Blut gespeist wird. Daraus geht hervor, daß in dem normalen Blut eine Substanz ist, die den Zuckerverbrauch reguliert, und daß diese Substanz im Pankreas enthalten sein muß, ließ sich dadurch beweisen, daß das diabetische Herz aus dem diabetischen Blut den Zucker verbraucht, wenn diesem Pankreassaft zugesetzt wird. Daraus schließt *Starling,* daß das Pankreas eine Substanz als Hormon in das Blut abschickt, die den Zuckerverbrauch in den Geweben reguliert. Ausfall dieses Hormons muß damit zu einem verminderten Zuckerverbrauch führen. Unter der Voraussetzung der Richtigkeit dieser Versuche, und dafür scheinen Nachprüfungen zu sprechen, wäre dann der Pankreasdiabetes in bezug auf die Leber als Ausfall eines die Zuckermobilisierung hemmenden Organs aufzufassen, in bezug auf den Zuckerverbrauch als den Ausfall eines die Zuckerverbrennung befördernden Organs. Für diese Auffassung scheinen experimentelle Versuche zu sprechen: wir konnten nachweisen, daß die Exstirpation des Pankreas sicherlich zu einem verringerten Gebrauch der Kohlenhydrate führt.

Wir sind uns wohl bewußt, daß vorderhand diese Auffassung immer noch Hypothese bleibt, sind aber doch damit im stande, auf Grund der bisherigen experimentellen Ergebnisse die Abhängigkeit des Kohlenhydratstoffwechsels einmal auf dem nervösen Wege (Hypophyse, Sympathicus), zweitens auf dem innersekretorischen Hormonwege (Pankreas und Adrenalin, gegenseitige Antagonisten, eventuell Synergisten: Muskulatur) zu erkennen.

Die Beziehungen der Schilddrüse und Nebenschilddrüse zum Kohlenhydratstoffwechsel sind dann ohneweiters durch ihre Fern- und Einwirkung auf die anderen Drüsen mit innerer Sekretion (Pankreas, Nebenniere) zu beziehen. Dasselbe gilt für die Keimdrüsen. Als unmittelbar den Kohlenhydratstoffwechsel regulierende Organe wären sie also nicht aufzufassen, wohl aber als mittelbar. Die Glykosurien, die man bei Schilddrüsenerkrankungen des öfteren beobachtet, sprechen nicht dagegen, sie stellen an sich ja nur Zufallserscheinungen dar, die bedingt sind durch eine abnorme Durchlässigkeit der Niere für Zucker, bzw. die Folgen sind eines Überschreitens des Schwellenwertes der Niere für die Zuckerausscheidung. Insofern sind sie also nur pathologische, für den Gesamthaushalt nebensächliche Erscheinungen.

Die wesentlichste Funktion der endokrinen Drüsen und des vegetativen Nervensystems besteht in der Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels in der Gesamtheit, ja man kann sogar sagen, der Gesamtstoffwechsel in seiner ganzen Allgemeinheit ist in erster Linie Kohlenhydratstoffwechsel. Schon die Tatsache, daß gewöhnlich 50% der gesamten Nahrung calorisch bei gemischter Ernährung von Kohlenhydraten gebildet zu werden pflegen, erweist die Wichtigkeit des Kohlenhydratumsatzes. Die Tatsache, daß der Muskel bei der Leitung nur Kohlenhydrate zu verbrennen in der Lage ist, erweist weiter deren Bedeutung. Jede Störung des Gesamtstoffwechsels muß letzen Endes eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels sein; das Umgekehrte gilt allerdings

nicht ebenso. So wird die hypophysäre Kohlenhydratstörung in bezug auf den Gesamtstoffwechsel gut ausgeglichen, der Ausfall des Pankreas als kohlenhydratregulierendes Organ erzeugt allerdings schon derartige Störungen des Gesamtumsatzes, daß ein Ausgleich nicht mehr möglich ist. Und wenn schließlich der Zustand, den man als Hyperthyreoidismus bezeichnet und der dem Wesen nach in erster Linie als vermehrter Umsatz zu deuten ist, in bezug auf den Kohlenhydratstoffwechsel gewertet wird, so ist auch hier eine Änderung des Kohlenhydratstoffwechsels (nach der quantitativen Seite hin) vorhanden, bei deren Zustandekommen man auch hier nur an die Relation der Schilddrüse zum Pankreas, zum Sympathicus, zur Nebenniere, Adrenalinproduktion, zur Hypophyse u. s. w. denken kann. So erklärt es sich auch, daß schließlich, wenn wir auch keine greifbare Handhabe haben, wir den Fettstoffwechsel, der ja nur in Abhängigkeit vom Kohlenhydratstoffwechsel zu denken ist, hier in diese Wechselwirkung der inneren Drüsen miteinander einreihen müssen.

Anschließend hieran wollen wir zusammenhängend den **Einfluß endokriner Drüsen** auf den Stoffwechsel besprechen.

Die Schilddrüse. Beim Normalen steigert nach längerem Gebrauch Jodothyrin, bzw. Schilddrüsenpräparate den Gesamtumsatz nach Verlauf von mehreren Wochen um 15—25%. Steigerung des Stickstoffumsatzes, Vermehrung der Phosphorausscheidung unter dem Einflusse von Schilddrüsenpräparaten weisen auf vermehrten Eiweißumsatz hin, der sich indessen durch reichliche Zufuhr von Kohlenhydraten im Sinne einer positiven Stickstoffbilanz beeinflussen läßt. Vermehrte Fettzulage zur Nahrung vermag diesen gesteigerten Stickstoffumsatz nicht zu verhüten. Die Phosphorsäuremehrausscheidung findet dabei nicht nur durch die Nieren, sondern erhöht auch durch den Darm gleichzeitig mit vermehrter Kalkausscheidung statt. Fehlen der Schilddrüse ruft entgegengesetzte Erscheinungen hervor (Herabsetzung des Gesamtumsatzes bis etwa zur Hälfte der Norm, Verminderung der Stickstoffausscheidung, Verminderung der Phosphorsäureausscheidung). Anhangsweise sei erwähnt, daß Schilddrüsenstoffe glykosurische Erscheinungen fördern, Fehlen der Schilddrüse im entgegengesetzen Sinne wirkt.

Die Nebenschilddrüsen scheinen zum Gesamtstoffwechsel keine Beziehungen zu haben, daß ihnen indessen solche zum Kalkstoffwechsel zukommen, ist aus den Veränderungen an den Zähnen und aus der Störung der Knochenentwicklung nach den experimentellen Versuchen an Ratten wahrscheinlich.

Ebenfalls ohne Beziehung zum Gesamtstoffwechsel ist die Thymusdrüse, dagegen zeigen sich Störungen des Kalkstoffwechsels, die allerdings nicht allseitig anerkannt sind. Besonders deutlich wird der Kalkstoffwechsel bei thymektomierten Hühnern demonstriert, die nach *Soli* Eier mit kalkarmer Schale legen. *Soli*[77] führt dabei diese Störung im Kalkstoffwechsel auf schlechte Kalkresorption im Darm zurück.

Eine deutlichere Einwirkung zeigen die Nebennieren auf den Stoffwechsel, u. zw. beeinflußt hier das Adrenalin aus dem Nebennierenmark beim hungernden Tier den Eiweißumsatz stark (*Eppinger, Falta* und *Rudinger*[78]),

während beim normal ernährten Hund Adrenalin den Stickstoffumsatz kaum beeinflußt (*Kraus* und *R. Hirsch*). Nach *Falta* wirkt das Adrenalin auch stark auf die Harnsäureausscheidung im Sinne einer Vermehrung*. Auch auf den Mineralstoffwechsel übt das Adrenalin einen Einfluß aus (Steigerung der Phosphorsäureausscheidung, der Ausscheidung von Kalium und Natrium). Auch die Kalkausscheidung wird hauptsächlich in dem Sinne beeinflußt, daß vermehrter Kalk durch den Darm ausgeschieden wird. Stoffwechselpathologisch am wichtigsten ist die glykosurische Funktion des Adrenalins. Von *Blum*[79] entdeckt, ist später von *Ritzmann*[80] nachgewiesen worden, daß die Glykosurie von der Konzentration des Adrenalins im Blut abhängig ist. Läßt man beim Versuchstier durch eine Vene eine Lösung von Adrenalin von 10 : 100.000 mit einer Einflußgeschwindigkeit von 3—4 cm^3 in der Minute einfließen, so kommt es zur Glykosurie ganz unabhängig vom Kohlenhydratgehalt der Leber. Die Glykosuric geht mit starker Hyperglykämie einher und letztere ist, wie schon auseinandergesetzt wurde, als die Folge der sympathischen, die Zuckermobilisierung bewirkenden Fasern in der Leber und anderen Organen zu deuten. Über die Beziehungen des Adrenalins zum Pankreas und die Auffassung des Pankreasdiabetes im Sinne eines sog. positiven Adrenalindiabetes (nach *Zülzer)* war schon gesprochen worden. *Eppinger, Falta* und *Rudinger*[81] haben nun des weiteren gefunden, daß die Adrenalinwirkung vor allen Dingen hinsichtlich der Glykosurie und der Blutdrucksteigerung bei thyreoidektomierten Tieren ausbleibt. Einen umgekehrten Einfluß hat die Exstirpation der Epithelkörperchen. Die Autoren schließen daraus, daß die Epithelkörperchen auf Adrenalin einen fördernden Einfluß, auf die Schilddrüse einen hemmenden Einfluß ausüben. Schließlich sei auch hierbei als zum Gesamtstoffwechsel in Beziehung stehend der Einfluß des Adrenalins auf die Körpertemperatur erwähnt. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß das Adrenalin einen positiven Einfluß auf das Wärmecentrum hat, da sich nach subcutaner Einverleibung von Adrenalin häufig erhöhte Temperatur nach Schüttelfrost einstellt. Es wäre allerdings auch denkbar, daß durch den Einfluß des Adrenalins auf die Gefäße eine pathologische abnorme Blutverteilung mit entsprechender Veränderung der Körpertemperatur sich einstellen könnte.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß der Morbus Addison, in dem man eine Störung der Adrenalinproduktion annehmen muß, mit einer Herabsetzung des Gesamtumsatzes einhergeht (noch nicht veröffentlichte Versuche von *Brugsch* und *Rosenberg*).

Über die Beziehungen des P a n k r e a s zum Kohlenhydratstoffwechsel haben wir eingehend berichtet.

Exstirpation des Pankreas ruft nach *Falta, Grote* und *Stähelin*[82] eine beträchtliche Steigerung des Eiweißumsatzes beim Hungertier bis auf das

* Es ist das wohl in Parallele zu setzen mit der glykosurischen Wirkung des Adrenalins; nach *Brugsch-Michaelis* gibt es einen dem Zuckerstich analogen Harnsäurestich, während das Adrenalin peripher den Zucker wie die Harnsäure in der Leber mobilisiert.

Dreifache der Norm und beträchtliche Steigerung der Fettzersetzung hervor. *Eppinger, Falta* und *Rudinger* beziehen diese Steigerung des Fettstoffwechsels auf unbehinderte Wirkung der Schilddrüse. Der Frage, ob der Hund, dessen Pankreas total entfernt ist, noch fähig ist, Kohlenhydrate zu verbrennen, haben wir bereits gedacht. Nach neueren Versuchen, die wir zum Teil selbst haben anstellen lassen, ist wohl anzunehmen, daß eine zum mindesten starke Herabsetzung dieser Kohlenhydratverbrennung vorhanden ist. Die Exstirpation der Hypophyse erzeugt nach den Versuchen von *Aschner* und *Porges* eine Herabsetzung des Gesamtumsatzes, die mit der zu beobachtenden Dystrophia adiposo-genitalis konkurriert. Nach *Aschner* ist auch der Stickstoffumsatz dabei im Hunger auf ein Halbes bis ein Drittel gegenüber der Norm herabgesetzt. Der Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel und der Beziehungen zum Sympathicus, die wir auf die Pars intermedia zurückführen können, ist schon gedacht worden.

Im Gegensatz zu den Erscheinungen der Hypophysektomie scheint der Hypophysenextrakt, der die Elemente der Pars intermedia enthält, den Eiweißumsatz zu steigern.

Der Einfluß der Keimdrüsen auf den Stoffwechsel erscheint nach Exstirpation der Ovarien, bzw. der Hoden gesichert. Es tritt nach der Kastration eine Herabsetzung des gesamten Umsatzes ein. Dabei sind Ovarialextrakte nach *Löwi* und *Richter* im stande, den durch die Kastration gesunkenen Umsatz bis zur Norm und darüber zu steigern. Auch die Stickstoffwechsel und der Salzstoffwechsel werden anscheinend durch Ovarialextrakte in umsatzsteigerndem Sinne beeinflußt.

Literatur: [1] Eine ausgezeichnete Zusammenfassung der gesamten Literatur über innere Sekretion bis zum Jahre 1913 findet sich bei *Artur Biedl,* Innere Sekretion. Ihre physiologischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1913.** — [2] *Brown-Séquard,* Des effets produits chez l'homme par des injecitons souscoutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. Cpt. rd. de la soc. de biol. **1889,** S. 420, 430 u. 451. — [3] *Berthold,* Transplantation der Hoden. A. f. Anat. u. Phys. **1849,** S. 42. — [4] *W. M. Bayliss* and *E. H. Starling,* Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers. Erg. d. Phys. **1906,** V, S. 664. — [5] *Moritz Schiff,* Bericht über eine Versuchsreihe, betreffend die Wirkungen der Exstirpation der Schilddrüse. A. f. Phys. **1884,** XVIII. — [6] *H. Munk,* Untersuchungen über die Schilddrüse. Ber. d. preuß. Akad. d. Wiss. **1887,** XL, ferner **1888;** Zur Lehre von der Schilddrüse. Virchows A. **1897,** CL u. **1898,** CLIV. — [7] *J.* et *A. Reverdin,* Note sur 22 opérations du goitre. R. méd. Suisse rom. **1883.** — [8] *Th. Kocher,* Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. A. f. kl. Chir. **1883.** — [9] *J. Sandström,* Über eine neue Drüse beim Menschen und bei verschiedenen Säugetieren. Ref. in Hofmann-Schwalbes Jahrbuch, IX, 1. Abt. Schmidts Jahrb. **1880.** — [10] *E. Gley,* Sur les effets de l'exstirpation de corps thyroïde. Cpt. rd. de la soc. de biol. **1891.** — [11] *G. Vassale* et *Generali,* Sur les effets de l'exstirpation des glandes parathyroïdes. A. ital. de biol. **1896,** XXV u. XXVI, **1906,** XXXIII. — [12] *A. Biedl,* Zur Schilddrüsenfrage. Wr. kl. Woch. **1901,** S. 1278. — [13] *O. Lans,* Zur Schilddrüsenfrage. Volkmanns S. Leipzig **1894.** — [14] *A. v. Eiselsberg,* Weitere Beiträge zur Lehre von den Folgezuständen der Kropfoperation. Festschr. f. Billroth. Stuttgart **1892.** — [15] *Biedl,* l. c. [1]. — [16] *A. Oswald,* Über den Jodgehalt der Schilddrüsen. Zt. f. phys. Chem. **1897,** XXVII. — [17] *E. Baumann,* Über den Jodgehalt der Schilddrüse von Mensch und Tieren. Zt. f. phys. Chem. **1896,** XXII. — [18] *A. Oswald,* Die Eiweißkörper

der Schilddrüse. Zt. f. phys. Chem. 1899, XXVII, ferner XXXII; A. f. Anat. u. Phys. **1909**, LX, **1910**, LXIII. — [19] *H. Eppinger, W. Falta* u. *C. Rudinger*, Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zt. f. kl. Med. **1908**, LXVI; Über den Antagonismus sympathischer und autonomer Nerven in der inneren Sekretion. Wr. kl. Woch. **1908**. — [20] *H. Klose* u. *H. Vogt*, Klinik und Biologie der Thymusdrüse mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Knochen- und Nervensystem. B. z. Chir. LXIX, S. 1 u. Monogr. Tübingen **1910**. — [21] *U. Soli*, Influenza del timo sul ricambio del calcio nei polli adulti. Patologia 15 Marzo **1911**, Nr. 57, 3. — [22] cf. das Sammelreferat von *Wiesel* über die Pathologie der Thymus von *Wiesel*. Erg. d. Path. **1912**, XV. — [23] *E. Thomas*, Zur Histologie der Säuglingsnebenniere. Über Nebennierenveränderungen bei den Infektionskrankheiten des Kindesalters. D. med. Woch. **1911**, Nr. 5; ferner Über Veränderungen der Nebennieren, besonders bei Schrumpfniere. Zieglers Beitr. **1910**, XLIX; ferner daselbst **1911**, L. — [24] *Biedl*, l. c. [1]. — [25] *A. Jarisch*, Nebenniere und Zuckerstich. Zt. f. exp. Path. **1913**, XIII, S. 520. — [26] *E. Starkenstein*, Der Mechanismus der Adrenalinwirkung (Studien über den Reizzustand des Sympathicus). Zt. f. exp. Path. **1911**, VIII, S. 78. — [27] *H. Königstein*, Über die Beziehungen gesteigerter Pigmentbildung zu den Nebennieren. Wr. kl. Woch. **1910**, S. 616. — [28] Über die Literatur vgl. die Lehrbücher der physiologischen Chemie von *Hammarsten*. Wiesbaden **1910**, 7. Aufl.; ferner *Abderhalden*. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1914**, 3. Aufl., u. a. auch *Biedl*, Innere Sekretion, l. c. [1]. — [29] cf. hierzu *Biedl*, l. c. [1], S. 429 u. ff. — [30] *R. Brugsch* u. *Schittenhelm*, Technik der speziellen klinischen Untersuchungsmethode. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien **1914**, 2. Teil, S. 880. — [31] cf. hierzu Die experimentelle Pharmakologie von *H. H. Meyer* u. *Gottlieb*. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien, 3. Aufl.; ferner *Brugsch-Schittenhelm*, l. c. [30], S. 896. — [32] *Langley*, Das sympathische und verwandte nervöse System der Wirbeltiere. Erg. d. Phys. **1903**, II, 2, 218. — [33] *O. Löwi*, Eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Wr. kl. Woch. **1907**, S. 747 u. A. f. exp. Path. **1908**, LIX. — [34] *H. Straub*, Die Wirkung von Adrenalin in ihrer Beziehung zur Innervation der Iris und zu der Funktion des Ganglion cervicale superior. Pflügers A. **1910**, CXXXIV, S. 15. — [35] *E. Zak*, Zur Kenntnis der Adrenalinmydriasis. Verh. d. 25. Kongr. f. inn. Med. **1908**. — [36] *Genyo Yukawa*, Klinisch-experimentelle Untersuchungen der Adrenalinwirkung auf die Magendrüsen. A. f. Verdkr. **1908**, XIV, S. 166. — [37] *J. N. Langley*, Observations on the phys. action of extraits of the suprarenal bodies. J. of Phys. **1901**, XXVII, S. 237. — [38] *L. Popielski* u. *L. Panek*, Chemische Untersuchung über das Vasodilatin, den wirksamen Körper der Extrakte aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanals, dem Gehirn, Pankreas und Pepton Witte. Pflügers A. **1909**, CXXVIII. — [39] *C. Kaiserling*, Moderne Anschauung über Verfettung und Fettwanderung. Med. Kl. **1911**, Nr. 49. — [40] *F. Marchand*, Über plötzlichen Nebennierentod und die Bedeutung hyperplastischer akzessorischer Nebennieren. Verh. d. path. Ges. Erlangen **1910**. — [41] *Apert*, La portion corticale de la capsule surrénale. Ses rélations physiologiques et pathologiques avec le cerveau et avec les glandes génitales. Prag. med. Woch. **1911**, Nr. 86/87. — [42] *Thom*, Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri. A. f. mikr. Anat. VII, 190. — [43] *P. Thaon*, Note sur le sécrétion de l'hypophyse et ses vaisseaux évacuateurs. Cpt. rd. de la soc. de biol. avril **1907**, LXIII. — [44] *B. Haller*, Untersuchungen über Hypophyse und Infundibularorgane. Morph. Jahrb. **1896**, XXV; A. f. mikr. Anat. **1909**, LXXIV; Anat. Anz. **1910**, XXXVII. — [45] *Edinger*, Die Ausfuhrwege der Hypophyse. A. f. mikr. Anat. **1911**, LXXVII. — [46] *P. J. Herring*, A contribution to the comparative physiology of the pituitary body. Quart. journ. of exp. Phys. **1908**, I. — [47] *Stieda*, Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beitr. **1890**, VII. — [48] *Erdheim* u. *Stumme*, Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Verh. d. 37. Chirurgenkongr. Berlin **1908**. Berl. kl. Woch. 25. Mai **1908**; Zieglers Beitr. **1909**, XLVI. — [49] *Paulesco*, Recherches sur la physiologie de l'hypophyse du cerveau. L'hypophysectomie et ses effets. Journ. de phys. **1907**, IX,

S. 441. — [50] *E. v. Cyon,* Die Gefäßdrüsen als regulatorische Schutzorgane des Centralnervensystems. Berlin **1910.** — [51] *E. A. Schaefer,* Die Funktionen des Gehirnanhanges (Hypophysis cerebri). Berner Universitätsschr. **1911,** H. 3. — [52] *C. Foà,* Ipertrofia dei testicoli e della cresta dopo l'aportazione della glandiole pineale nel gallo. Pathologia. **1912,** 4. — [53] *P. Biach* u. *E. Hulles,* Über die Beziehungen der Zirbeldrüse — Glandula pinealis — zum Genitale. Wr. kl. Woch. **1912,** Nr. 10. — [54] *v. Cyon,* l. c. [50]. — [55] *J. Ott* and *J. C. Scott,* Milk and the international secretions. Th. Gaz. Nov. **1912.** — [56] Eine ausführliche Studie nebst Literaturangaben über die Keimdrüsenfrage findet sich bei *W. Harms,* Experimentelle Untersuchungen über die innere Sekretion der Keimdrüsen und deren Beziehung zum Gesamtorganismus. Verlag von Gustav Fischer, Jena **1914.** — [57] *P. Bouin* et *P. Ancel,* Sur l'évolution de la glande mammaire pendant la gestation etc. Cpt. rd. de la soc. de biol. LXXXII, S. 129. — [58] *E. Steinach, a)* Zur vergleichenden Physiologie der männlichen Geschlechtsorgane. Pflügers A. **1894,** LVI; *b)* Geschlechtstrieb und echte sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen. Zbl. f. Phys. **1910,** XXIV, Nr. 13; *c)* Umstimmung des Geschlechtscharakters bei Säugetieren durch Austausch der Pubertätsdrüsen. Ibid. **1911,** Nr. 17; *d)* Willkürliche Umwandlung von Säugetiermännchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche. Pflügers A. **1912,** CXLIV, S. 71. — [59] *D. T. Barry,* The morphology of the testis. J. of Anat. and Phys. London **1910,** XLIV. — [60] *René Moreaux,* Sur l'existence de nodules lymphoides dans le testicule du cheval et leur participation à l'édification de la glande interstitielle. Cpt. rd. ass. anat. **1909,** 11. Réun. — [61] *K. Kassai,* Über die Zwischenzellen des Hodens. Virchows A. **1908,** CXCIV, S. 1. — [62] *J. Wallart,* Untersuchungen über die interstitielle Eierstocksdrüse beim Menschen. A. f. Gyn. **1907,** LXXXI, S. 271; Zt. f. Geb. **1908,** LXIII, S. 520. — [63] *J. Halban,* Über den Einfluß der Ovarien auf die Entwicklung des Genitals. Mon. f. Geb. u. Gyn. **1901,** XII, S. 496; ferner Ovarien und Menstruation. Sitzungsber. d. Akad. zu Wien **1901,** Math.-naturw. Klasse 110, S. 71; Wr. kl. Woch. **1903,** Nr. 28; Zt. f. Geb. **1904;** A. f. Gyn. **1905,** LXXV; Wr. kl. Woch. **1906,** Nr. 1; Zbl. f. Gyn. **1911,** Nr. 46. — [64] zit. nach *Harms.* — [65] cf. *Harms,* l. c. [56]. — [66] l. c. [57]. — [67] l. c. [58]. — [68] l. c. [53]. — [69] *Langerhans,* Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüsen. Diss. Berlin **1869.** — [70] *K. A. Heiberg,* Die Krankheiten des Pankreas. Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden **1914.** — [71] *Jarisch,* l. c. [25]. — [72] *Aschner,* Wr. kl. Woch. **1913.** — [73] *E. Hédon,* Expériences des transfusions réciproques par circulation carotidienne croisée entre chiens diabétiques et chiens normaux. Cpt. rd. de la soc. de biol. **1909,** LXVI, S. 609; ibid. **1909,** LXVII, S. 792. — [74] *P. A. Levene* and *G. M. Meyer,* On the combined action of muscle plasma and pancreas extract on glucose and maltose. J. of biol. chem. **1911,** IX; **1912,** XI. — [75] *J. de Meyer,* Sur les relations entre la sécrétion interne du pancréas et la fonction glycogénique du foie. A. intern. de Phys. **1910,** IX, S. 101. — [76] *F. P. Knowlton* and *E. H. Starling,* On the nature of pancreatic diabetes. Lanc. 21. Sept. **1912;** ferner *S. Patterson* and *E. H. Starling,* The carbohydrate metabolism of the isolated heart lung preparation. J. of phys. XLVII, S. 137—148. — [77] *Soli,* l. c. [21]. — [78] *H. Eppinger, W. Falta* u. *C. Rudinger,* Über den Antagonismus sympathischer Nerven in der inneren Sekretion. Wr. kl. Woch. **1908.** — [79] *F. Blum,* Über Nebennierendiabetes. D. A. f. kl. Med. **1901,** LXXI. — [80] *H. Ritzmann,* Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. M. med. Woch. **1909;** A. f. exp. Path. **1909,** LXI, S. 231. — [81] l. c. [78]. — [82] *Falta, Grote* u. *Stähelin,* Über den Stoffwechsel und Energieverbrauch bei pankreaslosen Hunden. Hofmeisters Beitr. **1907,** X.

Kretinismus.

Von **Prof. Dr. Wilhelm Scholz**, Graz.

(Mit 13 Textabbildungen.)

Historisches.

Die Bemerkung *Juvenals* (Satyra XIII. Vers 162): „Quis tumidum guttur miratur in alpibus“ beweist die frühe Kenntnis des endemischen Kropfes. Die ersten Nachrichten über den Kretinismus stammen dagegen aus dem XVI. Jahrhundert und beziehen sich zumeist auf die Kretinen der Schweiz. Bereits *Theophrastus Paracelsus*[117] (1493—1541) war der Zusammenhang von endemischem Kropf mit Blödsinn, wie aus mehreren Stellen seiner Werke hervorgeht, bekannt. *Giosia Scenlero*[125] erwähnt in seiner im Jahre 1574 herausgegebenen Beschreibung von Wallis die dortselbst häufig anzutreffenden Blödsinnigen, welche man „Gauche“ nenne. *Peter van Forest*[65] (1522—1597) beschreibt die im Veltlin in großer Anzahl vorkommenden Kretinen, welche man „Matelli“ nennt. Fast gleichzeitig berichtet auch *Felix Plater*[120] (1536—1614) über die Blödsinnigen seiner Heimat Wallis. Diese Berichte blieben scheinbar ohne wesentliche Beachtung. Im Jahre 1680 erwähnte *Wagner*[154] die Kretinen in seiner „Naturgeschichte der Schweiz“. Erst in der zweiten Hälfte des XVIII. Jahrhunderts finden sich eingehendere Berichte über den Kretinismus in den Alpen von *Horace de Saussure*[124] und in den Pyrenäen von *Ramond de Carbonnières*[33]. Seit dieser Zeit beschäftigen sich *Ackermann*[1], *Fodéré*[63], *Malacarne*[113], Brüder *Wenzel*[164], *Iphofen*[85], *Maffei*[112], *Troxler*[151] und viele andere mit dieser Krankheit. Das größte Interesse beanspruchte seinerzeit die im Jahre 1840 durch *Guggenbühl*[72] am Abendberg gegründete Heilanstalt für Kretine. Eine lebhafte Agitation für Errichtung ähnlicher Anstalten wurde entfaltet. Doch folgte bald die Erkenntnis der Haltlosigkeit der Angaben *Guggenbühls* über seine vorzüglichen Heilresultate. Das gehäufte Vorkommen des Kretinismus in einzelnen Ländern veranlaßte die Regierungen derselben (Sardinien 1845, Piemont 1848, Frankreich 1864, Italien 1883) sowie einzelne wissenschaftliche Gesellschaften (R. Istituto Lombardo di science e lettere 1860) in der zweiten Hälfte des XIX. Jahrhunderts zur Einsetzung von Kommissionen behufs Feststellung der Ausbreitung der Krankheit, ihrer Ursachen und ihrer Heilung. Mit der wachsenden Kenntnis der Ursachen der verschiedenen Formen des Myxödems und deren therapeutischer Beeinflußbarkeit wurde dem Kretinismus in den letzten Jahren neuerlich regeres Interesse zugewendet.

Der Ursprung des Namen „Kretinismus“ ist nicht aufgeklärt. Das Wort ist nach *Demme*[42] in der Schweiz (Wallis) entstanden und soll aus der Volkssprache allmählich Eingang in die Wissenschaft gefunden haben. *Esquirol*[55] leitet Kretin von einem angeblichen alten Wort Cretine, welches Anschwemmung bedeuten soll, her und folgert aus der vermeintlich sumpfigen Beschaffenheit vieler Kretinengegenden die Entstehung des Namens. Nach *Virey* (Dictionnaire des sciences médicales, art. crétin) stammt das Wort von Chrétien ab. Er meint, daß das Volk die Kretinen für auserwählte Christen, für Heilige gehalten habe. Nach Ansicht anderer wurde die Bezeichnung Christ als Ausdruck der Geringschätzung zu einer Zeit auf Blödsinnige übertragen, als die christliche Religion noch als Aberglaube von einem größeren Teil der Bevölkerung angesehen wurde. *Ackermann*[1] glaubt dagegen, daß das Wort Kretin aus Cretira entstanden sei, welches Wort in dem romanischen Dialekt Graubündens Kreatur, elendes Geschöpf, bedeutet. Endlich wird auch ein Zusammenhang mit dem lateinischen Wort Creta, Kreide, gesucht, weil die Kretinen eine kreideähnliche, bleiche Hautfärbung aufweisen; Kretin wäre mit „Kreidling“, „Weißling“ zu übersetzen.

Zahlreich und verschieden nach den Ländern sind die volkstümlichen Bezeichnungen der Kretinen. In den österreichischen Alpenländern nennt man die Kretinen: Dosten, Tocker, Trottel, Teppen, Lappen, Fexen, Trutsched, Göcken, Gauken, Lallen, Trallen, Simpel u. s. w. Einzelne dieser Namen sind veraltet und kaum mehr in Gebrauch. In Franken waren die Ausdrücke: Tappe, Tolleck und Lampel gebräuchlich. In der Schweiz hörte man die Bezeichnungen: Gauch, Trissel, Tschenge, Tscholine, Nolle, Triffel und Tschegette. Den angeblich in Tirol gebräuchlichen Volksausdruck „Gari“ hört man jetzt nicht mehr. In Oberitalien nennt man die Kretinen „Pazzi“, „Gavaß“, in den Apenninen „Ballern“, in den Pyrenäen „Cagot“, „Capot“, „Caffo“, in Frankreich „Marron“.

Vorkommen.

Das Vorkommen des Kretinismus beschränkt sich auf gewisse Gegenden. Der Kretinismus ist endemisch und kommt nur dort vor, wo auch Kropf heimisch ist. Beide Endemien sind größtenteils an gebirgige Gegenden gebunden. In Europa weist das Gebiet der Centralalpen die größte Zahl von Kretinen auf. Außerdem sind die Pyrenäen, die Karpathen, der Ural, der Kaukasus und die deutschen Mittelgebirge mehr oder weniger kretinenreich. Die Verbreitung der Krankheit ist jedoch keineswegs gleichmäßig. Neben Bezirken schwerster Endemie finden sich fast kretinenfreie Distrikte. Bedauerlicherweise fehlen fast durchgängig einwandfreie Zählungen aus jüngster Zeit, so daß ein Überblick über die Verbreitung dieser Krankheit schwer zu geben ist.

In der S c h w e i z sind die in der Mitte des Landes gelegenen Kantone besonders betroffen. Die den Montblanc umgebenden Täler sind stärker verseucht und gleich einem Gürtel liegen die kretinenreichen Kantone vom Genfer See bis zum Bodensee. In den Kantonen Wallis, Bern, Uri, Aargau und Grau-

bünden, namentlich in den Tälern der Rhone, der Reuß nnd der Aar finden sich die meisten Kretins. Aber auch die übrigen Kantone, besonders Appenzell, Glarus, Waadt und Solothurn, sind nicht gering betroffen.

In Frankreich finden sich an der Ostgrenze die Hauptsitze der Krankheit. Die schwersten Kretinismusherde finden sich in den französischen Alpen in den Départements Savoie und Hautes-Alpes im Tale der Isère. Die Départements Basses-Alpes, Alpes-Maritimes, Haute-Garonne, Isère, Ardèche und Drôme gelten als kretinenreich. Die Gegend von Lyon (Département du Rhône) und die Ober-Auvergne (Département Puy-de-Dôme) sind stark heimgesucht. In den Vogesen soll das Tal der Meurthe, die Gegend von Nancy (Département Vosges) verhältnismäßig viel Kretine besitzen. In den Nordabhängen der Pyrenäen sind gleichfalls Hauptsitze der Krankheit namentlich die Täler der Bigorre und Lavedan, die Gegend zwischen der Gave und Garonne (Départements Hautes-Pyrénées und Arriège).

In Spanien ist der Kretinismus hauptsächlich in den südlichen Abhängen der Pyrenäen verbreitet, ferner im Kantabrischen Gebirge (den Provinzen Asturien und Galicien), in den Tälern der Sierra Morena und Sierra Nevada (Neukastilien und Andalusien) und in Estremadura. In Portugal ist die Provinz Alemtejo betroffen.

Weite Verbreitung hat der Kretinismus in Italien, namentlich in den Alpentälern Piemonts, der Lombardei und Venetiens. Die Provinzen Sondrio, Bergamo, Mailand, Brescia, Pavia, Turin und Cuneo sind kretinenreich. In Oberitalien wurden im Jahre 1883 fast 13.000 Kretine gezählt. In den Apenninnen und in den Abruzzen finden sich nur kleinere Herde.

Weniger verbreitet ist der Kretinismus im Deutschen Reiche. Die gegen Bayern abdachenden Alpen scheinen völlig frei zu sein. In Mittel- und Unterfranken, namentlich in dem zwischen Spessart, der Röhn, dem Steigerwald und den Haßbergen eingeschlossenen Gebiete, in den Tälern des Main, der Tauber, Sinn und Saale, fanden sich einst viele Kretine, sind jedoch jetzt selten geworden. Die benachbarten Jagst- und Neckarkreise in Württemberg, besonders die Täler der Tauber, Jagst, Reuß und Enz, sind stärker betroffen. Im Schwarzwald herrscht der Kretinismus weniger auf den Höhen als in den Tälern des Neckar, der Glat, Nagold und Ammer. In Baden, Sigmaringen und der Rheinpfalz finden sich nur kleine Herde. Im Elsaß trifft man in den Vogesen Kretine. Im Odenwald ist der Kretinismus selten geworden. Der Harz und der Thüringer Wald ist, trotzdem dort Kropf vorkommt, völlig frei von Kretinismus. Ganz Norddeutschland, Belgien, Niederlande, Dänemark, Großbritannien, Schweden und Norwegen kennen den Kretinismus nicht. Allein auch in Süddeutschland ist die Krankheit wesentlich zurückgegangen, und in vielen früher als verseucht bezeichneten Gegenden sind keine Kretine mehr zu finden. Verläßliche Angaben über die derzeitigen Verbreitungsgebiete und über die Zahl der Kretinen im Deutschen Reiche sind nicht veröffentlicht.

Von großem Interesse ist die Verbreitung der Krankheit in Österreich, weil hier auch amtliches Zahlenmaterial vorliegt (s. Tabelle 1).

Tabelle 1.
Kretinismus in Österreich.

Länder	1904	1905	1906	1907	1908
Niederösterreich	1369	1375	1341	1368	1315
Oberösterreich	1121	1064	1054	1005	1022
Salzburg	384	366	372	345	376
Steiermark	2375	2435	2504	2544	2517
Kärnten	805	835	804	828	820
Krain	342	326	321	310	322
Triest und Gebiet	—	—	—	—	—
Görz und Gradiska	212	203	202	184	205
Istrien	143	148	162	157	142
Tirol	1140	1176	1198	1200	1100
Vorarlberg	95	105	81	92	122
Böhmen	2144	2114	2179	2202	2158
Mähren	1926	1949	1931	1917	1909
Schlesien	581	556	535	589	574
Galizien	4315	4347	4519	4580	4592
Bukowina	287	245	248	264	249
Dalmatien	42	42	40	47	50
Summe	17.281	17.286	17.491	17.632	17.473

Die Alpengebiete, namentlich Steiermark, Kärnten, Salzburg, Nieder- und Oberösterreich sowie Tirol, sind reich an Kretinen. In der Steiermark ist besonders der nördliche Teil stark betroffen (s. Tabelle 2). Die Bezirkshauptmannschaften Murau und Judenburg gelten mit 8·8‰, bzw. 4·61‰ als die stärksten Kretinenherde der Welt. Im Jahre 1880 zählte man in Murau sogar 10·04‰ Kretins. Unter den 2517 Kretinen dieses Landes sind 1401 (55·6%) männlich und 1116 (44·4%) weiblich. Von der Gesamtzahl sind nur 993 = 39·4% arbeitsfähig und 1406 = 55·8% die einzigen in der Familie. Dem Alter nach sind

2·0%	unter	5	Jahren
5·5%	zwischen	5—10	„
15·5%	„	10—20	„
20·1%	„	20—30	„
17·9%	„	30—40	„
14·7%	„	40—50	„
24·1%	über	50	Jahre

In Kärnten sind die Bezirke Klagenfurt, St. Veit, Völkermarkt und Wolfsberg und in Salzburg die Bezirke St. Johann und Zell am See am stärksten betroffen. In Niederösterreich finden sich die meisten Kretine in den Bezirken Krems, Neunkirchen, St. Pölten und Wiener-Neustadt und in Oberösterreich in Rohrbach, Urfahr und Freistadt. In Tirol finden sich Hauptherde im Oberinntal in Pfunds, Ried und Landeck und vereinzelte Herde in Längenfeld im Ötztale, im Unterinntale bei Hall, in Wattens und Weer, ferner Stumm und Hippach im Zillertale. Vorarlberg hat im großen und kleinen Walsertale, in der Umgebung von Schruns und in Dalaas verhältnismäßig viel Kretine. Wie er-

Tabelle 2.

Kretinismus in Steiermark im Jahre 1908.

		Politische Bezirke Städte mit eigenem Statut	Unter 5 Jahren	Von 5–10 Jahren	Von 10–20 Jahren	Von 20–30 Jahren	Von 30–40 Jahren	Von 40 50 Jahren	Über 50 Jahre	Zusammen	Einwohner 1910	Kretine ‰
Obersteiermark	Bezirks-hauptmannschaft	Bruck a. d. Mur	6	1	13	26	19	5	29	99	36.649	2·70
		Gröbming	10	24	39	20	10	12	23	138	30.657	4·50
		Judenburg	6	32	63	61	52	30	42	286	61.783	4·61
		Leoben	—	2	25	36	25	14	40	142	58 083	2·44
		Liezen	7	9	16	12	9	15	23	91	24.927	3 66
		Murau	7	26	35	36	40	31	43	218	26.967	8·08
		Mürzzuschlag	—	—	4	5	9	14	14	46	37 324	1·23
		Summe	36	94	195	196	164	121	214	1020	276.390	3·69
Mittelsteiermark	Stadt	Graz	—	1	2	10	4	11	15	43	138.080	0·31
	Bezirks-hauptmannschaft	Deutschlandsberg	—	1	11	23	10	11	20	76	51.422	1·48
		Feldbach	4	1	13	29	21	21	46	135	83.997	1·61
		Graz Umgebung	—	2	16	24	41	34	59	176	90 307	1·95
		Hartberg	1	5	11	28	24	15	29	113	53.044	2·13
		Leibnitz	1	3	16	24	34	24	38	140	63.639	2·21
		Radkersburg	—	—	5	7	4	9	15	40	38.243	1·04
		Voitsberg	4	10	18	28	30	33	42	165	41.741	3 95
		Weiz	1	3	21	20	18	25	22	110	61.784	1·78
		Summe	11	26	113	193	186	183	286	998	622.257	1·60
Untersteiermark	Stadt	Cilli	—	—	2	2	1	—	—	5	6.713	0·74
		Marburg	—	—	—	1	1	—	1	3	24.601	0 12
		Pettau	—	—	—	1	2	3	5	11	4.223	2·60
	Bezirks-hauptmannschaft	Cilli Umgebung	—	1	5	23	22	27	31	109	111.872	0 98
		Gonobitz	—	1	6	7	14	4	14	46	22.208	2·07
		Luttenberg	—	—	3	4	1	—	2	10	26.792	0·37
		Marburg Umgebung	1	7	24	28	19	8	13	100	89.718	1·11
		Pettau Umgebung	2	1	21	20	15	7	20	86	79.742	1·08
		Rann	1	7	9	5	5	5	8	40	47.967	0 83
		Windischgratz	—	2	12	27	21	12	15	89	44.011	2·02
		Summe	4	19	82	118	101	66	109	499	457.847	1·09
		Summe	51	139	390	507	451	370	609	2517	1,356.494	1·85

sichtlich, sind die Kretinenherde in diesen Ländern räumlich weit getrennt, die Krankheit ist nicht vorwiegend an die hohen Gebirge gebunden, sondern steigt tief in Flußtäler und Ebenen herunter. An den Ufern der Donau, der Traun, der Enns, der Krems, des Inn und der Salzach finden sich bedeutende Herde.

Die Sudetenländer galten bisher nicht als kretinenreich und doch weisen die amtlichen Berichte verhältnismäßig hohe absolute Zahlen auf. Nicht nur die Grenzgebirge, namentlich das Erzgebirge und der Böhmerwald, sondern auch die niedrigen Bergketten des inneren Landes beherbergen Kretine. In Böhmen sind die Bezirke Kaplitz, Krumau, Strakonitz und Leitomischl, in Mähren Boskowitz, Littau, Hohenstadt, Mährisch-Trübau, Holleschau, Ungarisch-Brod

und Wallachisch-Meseritsch, in Schlesien Bielitz und Teschen stärker betroffen. Galizien weist in den Beskiden und Karpathen reiche Fundstädten des Kretinismus auf, namentlich sind die Bezirke Bochnia, Brzesko, Gorlice, Grybow, Limanowa, Myslenice, Neumarkt, Neusandez, Rzeszow, Saybusch, Tarnow und Wadowice als verseucht zu bezeichnen. Die Nebenflüsse der Weichsel, die Täler der Sola, Skawa, Raba, Dunajec, Wisloka und Wistok sind kretinenreich.

In Ungarn findet sich Kretinismus nicht nur in den gebirgigen Teilen, sondern vielfach auch auf dem flachen Lande, namentlich auf der Insel Schütt, längs der Donau, im Tal der Körös, der Temes, der Mur und der Drau. In Bosnien besteht in dem Serbien benachbarten Bezirke Srebrenica ein stärkerer Herd. Im europäischen Rußland kommen Kretine im Ural und im Kaukasus vor. Über das Vorkommen der Krankheit in den Balkanländern fehlen verläßliche Angaben.

In Asien sind die Abhänge des Himalaja und Altai Hauptsitze des Kretinismus. Kaschmir, Nepal und Bhutan, namentlich das Tal des Indus, sind schwer betroffen. Die Ebene zwischen dem Ganges und Brahmaputra soll ebenfalls nicht frei von Kretinismus sein. In Birma, Cochinchina, den Inseln Ceylon, Java und Sumatra, endlich in einzelnen Teilen von China und Sibirien (Gouvernement Irkutsk, im Tal der Lena) wird über Vorkommen von Kretinismus berichtet. In Australien und Polynesien scheint die Krankheit nicht vorzukommen, ebensowenig ist über deren Vorhandensein in Afrika bekannt. In Nordamerika soll die Krankheit nur in Californien und in Mexiko (im Tal des Rio grande del Norte) heimisch sein. In ähnlicher Mächtigkeit wie in den Alpen ist dagegen der Kretinismus in den Cordilleren verbreitet. In Columbien, namentlich längs des Magdalenenstromes, scheinen Kretins sehr häufig zu sein.

Wie ersichtlich, kommt die Krankheit in den befallenen Ländern nicht gleichmäßig verteilt, sondern in Herden vor, welche durch völlig kretinenfreie Distrikte getrennt sein können. Die hohen Gebirgszüge sind weniger betroffen als deren Abhänge und ihre tiefen Flußtäler. Häufig erstreckt sich die Krankheit noch längs der Flüsse in das ebene Land. Die Meeresküsten sind dagegen von der Krankheit völlig verschont. *v. Wagner*[139] fand allerdings auf den quarnerischen Inseln (Istrien) Individuen, welche den Kretinen ähneln, doch ist dieser „maritime" Kretinismus von dem endemischen zu scheiden.

Die Angaben über die Zahl der Kretinen in den verseuchten Ländern sind, wie bereits erwähnt, äußerst unzuverlässig. In der Steiermark ist trotz der außerordentlichen Beachtung, welche dieser Krankheit geschenkt wird, die amtliche Kretinenstatistik ebenfalls vollkommen unzulänglich. Zumeist werden nur die ausgesprochenen Kretinen gezählt und die Halbkretinen und Kretinoiden nicht beachtet. Da vom Schwerkretinen bis zum Nichtkretinen nur ein allmählicher Übergang besteht, ist die Grenze auch schwer zu ziehen, bis zu welchem Grade die Zählung reichen soll. In der Steiermark können statt der amtlich gezählten 2500 Kretinen reichlich 10.000 Individuen angenommen werden, welche Zeichen kretiner Degeneration aufweisen. *v. Kutschera*[97] schätzt die Zahl der

Kretinen in diesem Lande allein auf 30.000. Sowohl in der Steiermark als auch in den meisten verseuchten Ländern ist eine deutliche Abnahme der Kretinen merklich. Auffallend ist die Verminderung in Deutschland. Selten werden namentlich die schweren, ausgeprägten Fälle, während die leichten noch verhältnismäßig häufig zu finden sind. Die Endemie verflacht somit scheinbar in einzelnen Ländern. In der Schweiz ist dagegegen ein Rückgang der Krankheit nach *E. Bircher*[21] nicht festzustellen. In einzelnen Gegenden nahm der Kretinismus wiederum zu oder trat neu auf.

Beide Geschlechter scheinen von der Krankheit ziemlich gleichmäßig betroffen zu sein. Der Kretinismus ist weder an Rasse noch an Volk gebunden, Deutsche, Slawen, Italiener und Franzosen werden von der Krankheit befallen. Auch unter den Juden, welche in den endemischen Bezirken nur vereinzelt leben, finden sich in seltenen Fällen Kretine (*Flinker*[61]). Die übereinstimmende Häufigkeit von Kretinismus, Kropf und Taubstummheit kommt in allen statistischen Erhebungen deutlich zum Ausdruck. Nicht nur in der steiermärkischen Statistik, sondern auch in den übrigen diesbezüglichen Zahlenangaben ist die verhältnismäßige Häufigkeit der Kretinen höherer Altersklassen auffallend. Da der Kretinismus, wie vielfach angenommen wird, ein angeborenes Leiden ist, jedenfalls aber in den ersten Lebensjahren entsteht und die Sterblichkeit der Kretinen verhältnismäßig groß ist, sollten jüngere Kretine häufiger als ältere sein. Der Grund für die entgegengesetzte Tatsache dürfte darin zu suchen sein, daß die Erkrankung in den ersten Lebensjahren schwerer zu erkennen ist, und die Diagnose vielfach erst gestellt wird, wenn die Arbeitsunfähigkeit oder Minderwertigkeit klar zutage tritt oder wenn die Übernahme in die Gemeindeversorgung notwendig wird. In der Steiermark weisen die Kretinenbezirke auch eine auffällige Häufigkeit der Illegimität auf, so z. B. kamen in Murau im Jahre 1910 auf 100 Geburten fast 47 uneheliche. Aus der Tatsache, daß fast die Hälfte aller Kretinen arbeitsunfähig, der größte Teil aber in jeder Beziehung minderwertig ist, erhellt die große soziale Bedeutung dieser Krankheit. In der Schweiz sollen nach *H.* und *E. Bircher*[26] jährlich bis 2500 Mann allein infolge der kretinischen Degeneration dem Heere entzogen werden. Bei einer Dienstpflicht von 10 Jahren verliert das Land mehr als 1 Division seines Heeres oder etwa $^1/_6$ dessen Bestandes.

Symptome.

Der echte Kretinismus kennzeichnet sich durch sein endemisches Vorkommen und einen Symptomenkomplex, welcher aus Wachstumsstörungen, namentlich einem charakteristischen Habitus, weiterhin aus Idiotie, Taubstummheit und Kropf besteht. Der Kretinismus ist weniger als chronische Krankheit, sondern als der Endeffekt einer solchen, besser als Effekt eines degenerativen Prozesses zu bezeichnen. Nach der Geburt des Kindes sind Kennzeichen des Kretinismus kaum zu finden. Dieselben werden allmälich deutlich, sie prägen sich mit den Jahren aus, die Entwicklung bleibt zurück, ohne daß ein fortschreitender Prozeß bestehen würde.

Die ausgeprägten Fälle von Kretinismus sind durch charakteristischen Habitus auch dem Laien kenntlich. Der Zwergwuchs ist in der Mehrzahl der Fälle vorhanden. Nur selten wird eine Körperlänge von 150 *cm* überschritten. Die meisten Kretins sind kleine, auch im höheren Lebensalter 100 *cm* Körperlänge nicht erreichende Zwerge. Der Körperbau ist gedrungen und plump. Die Extremitätenknochen sind meist massiv, leicht gekrümmt, an den Enden aufgetrieben, so daß sie eine leichte Ähnlichkeit mit rachitischen Difformitäten haben. Gerade und grazile Knochen sind seltener. Die Gelenke sind zuweilen unförmig und massig, die Hände und Füße klein und kurz, ebenso die Phalangen. Die Hände weisen eine charakteristische Form, die Maulwurftatzenähnlichkeit, auf. Nicht allzu selten können Genua valga, congenitale Luxationen, Spitz- und Klumpfüße, Defekte, Contracturen, Ankylosen, Skoliosen und Kyphosen vorgefunden werden (*Scholz*[134]).

Fig. 1.



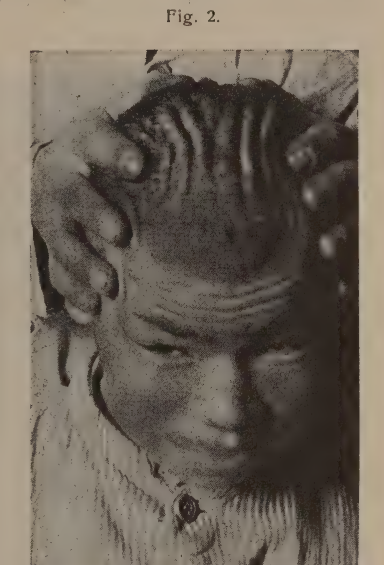
F. M., 20 Jahre alt.

In fast 100 Fällen nahm ich genaue anthropometrische Messungen lebender Kretinen vor. Ich fand außer der geringen Körperlänge eine verhältnismäßig große Stammlänge (Entfernung des Jugulum von der Symphyse) und Brustbeinlänge, während die Entfernung des Processus xiphoideus bis zum Nabel relativ klein blieb. Der Oberarm erwies sich gegenüber dem normalen Durchschnitt absolut und relativ kleiner, der Unterarm dagegen länger. Die Länge des Ober- und Unterschenkels blieb absolut und relativ unter der Norm. Die Trochanterendistanz, die Conjugata externa und die Hüftbreite lieferten niedere Werte.

Röntgenologisch konnte ich bei Kretinen, welche das Entwicklungsalter bereits überschritten hatten, eine deutliche Hemmung der Verknöcherung des knorpeligen Skelets nachweisen. Die Epiphysenscheiben bleiben, im Gegensatz zur normalen Entwicklung, über das Alter von 25 Jahren deutlich erhalten. Die Ossifikationskerne treten sehr spät auf. Eine unscharfe Begrenzung der Diaphyse der langen Knochen und ein Verwischtsein der Spongiosastruktur ist auf den Röntgenbildern zuweilen sichtbar.

Ebenso charakteristisch wie der Zwergwuchs ist auch der Schädel- und Gesichtsbau der Kretinen. Der Schädel ist gewöhnlich groß, plump und rund. Asymmetrien sind selten, doch kommen auch Turm- und Spitzschädel, namentlich hohe, gegen den Nacken steil abfallende Schädel zuweilen vor. Die Fontanellen schließen sich frühzeitig. Der eigentümliche Gesichtsbau wird auf eine Verkürzung der Schädelbasis bezogen. Im Verhältnis zum Schädel erscheint das Gesicht klein, niedrig, breit und ist zumeist ausgesprochen prognath. Die Stirn ist niedrig, breit und flach, nur seltener hoch und zurückfliehend. Die Niedrigkeit derselben kann durch eine tiefe Haargrenze vorgetäuscht werden. Wenig ausgeprägt sind die Stirnhügel. Tiefe und unausgleichbare Querfalten durchfurchen die Stirne. Die Jochbeine treten stark vor. Eine kleine, häßliche Stumpfnase mit tiefliegender, breiter Wurzel, breitem Rücken, derben Flügeln und nach vorn und oben sehenden Nasenlöchern verunstaltet das Gesicht. Oft tritt die Nasenwurzel überhaupt nicht hervor, sondern liegt flach in der breiten Wangenrundung. Unter geschwollenen Augenlidern verstecken sich die kleinen, tief, aber auch weit auseinanderliegenden Augen. Die Lidspalte ist enge, zuweilen schief geschlitzt. Die Ohren stehen weit vom Gesichte ab und erscheinen dadurch groß. Sie weisen mannigfaltige Degenerationszeichen auf. Die Ohrmuscheln sind ungleich und häßlich geformt, die Ohrläppchen meist angewachsen und verkümmert. Ich fand diese Verunstaltungen im Gegensatz zu *v. Wagner*[162], welcher dieselben bei echtem Kretinismus als selten bezeichnete, in 40% meiner Beobachtung, zuweilen auch *Darwin*sches Spitzohr mit Knötchen im Helix, aufgerollten Helix, *Wildermuth*sches Ohr, fehlende Fossa triangularis, spärlich ausgebildeten Tragus, Mikrotie u. s. w. Der zumeist offen gehaltene große Mund wird von wulstigen Lippen umsäumt. Die verdickte Unterlippe hängt schlaff herab und die unförmige fleischige Zunge, welche deutlich Zahneindrücke aufweist, ruht bewegungslos am Mundboden oder drängt sich aus dem offenen Munde heraus.

Fig. 2.



F. M., 20 Jahre.

Sehr häufig fließt der zähe, zuweilen mißfarbige und stinkende Speichel aus den offenen Mundwinkeln herab. In etwa 10—12% der Fälle meiner Beobachtung fand ich Mundatmung und Speichelfluß. Fehlerhafte Zahnbildung und verlangsamte Zahnung sind häufig vorhanden. Die Zähne sind häßlich gefärbt, schmutzig-gelb, grau oder grünlich und mit Zahnstein dick bedeckt. Nur selten ist die Zahnreihe gleichmäßig, zumeist stehen die Zähne außer der Reihe, hinter- oder übereinander oder sogar am harten Gaumen. Überzählige

und fehlende Zahnkeime können beobachtet werden. Die Schneidezähne sind klein, kegelförmig, weit auseinanderstehend und quer oder längs geriffelt. Die Eckzähne sind kaum als solche zu erkennen, sie ähneln den Schneidezähnen. Die Zahnreihen treffen nur selten aufeinander, da der breit ausladende Unterkiefer sich vor den Oberkiefer schiebt. Zahncaries ist außerordentlich häufig (in 40% meiner Beobachtung), so daß ein frühzeitiger Verlust der Zähne eintritt und Foetor ex ore merklich wird. Der harte Gaumen ist nur wenig gewölbt.

Fig. 3.



Th. E., 18 Jahre alte Vollkretine.

Ähnliche Beobachtungen erhob neuestens auch *Kranz*[95], welcher auch nachwies, daß die Anomalien des Gebisses Kretiner nicht durch die Schilddrüse veranlaßt werden.

Bei Bestimmung der G e s i c h t s m a ß e Kretiner fand ich, daß im allgemeinen das niedere und breite Gesicht vorwiegt. Es handelt sich meist um Chamaeprosope, Brachycephale und Platycephale. Die Werte für die Stirnhöhe sind niedrig und diejenigen für die Stirnbreite verhältnismäßig gering, so daß der Stirnindex höher als normal ist. Die Nase ist im allgemeinen nicht nur kürzer, sondern auch breiter (Platyrrhinie). Der Anteil der Nasenregion an der Gesichtshöhe ist gering und wird von der Mundregion übertroffen. Die Distanz der äußeren und der inneren Augenwinkel ist verhältnismäßig groß. Sämtliche linearen Ohrmaße der Kretinen sind kleiner als diejenigen normaler Individuen. Auch der physiognomische und morphologische Ohrindex sowie der Ohrmodulus zeigen relativ niedrige Werte.

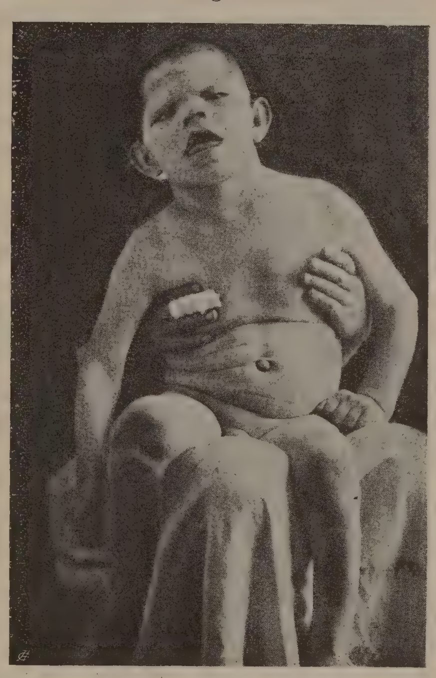
Dieser charakteristisch häßliche, nach *Ewald*[53] dem Eskimotypus ähnelnde Kopf sitzt zwischen den Schultern dicht am Thorax, da der kurze und breite Hals oft kaum zu sehen ist. Auch der Übergang vom Schädel zum Nacken und Rücken ist nur kurz und steil.

Als ein dem Kretinismus eigentümliches Merkmal wird der K r o p f bezeichnet. Ich fand einen solchen jedoch nur in etwa 55%. Bald ist derselbe weich, parenchymatös, mit einzelnen derben, harten Knoten, bald eine ungleichmäßige, höckerige harte Geschwulst bildend. Häufig ist der Mittellappen allein vergrößert. Während in einigen Kretinengegenden sehr große, auf die Brust hängende Kröpfe beobachtet werden, fand ich solche in Steiermark selten, zu-

weilen sogar bei Kretinen höchsten Grades überhaupt keine Schilddrüsenvergrößerung. Auch *Weygandt*[166] fand, daß die steirischen Kretinen selten Kröpfe besitzen, dagegen häufiger schwerhörig sind, während ein umgekehrtes Verhalten in der Schweiz beobachtet werden kann. Das Fehlen oder Vorhandensein der Schilddrüse darf in keinem Fall vom Tastbefund abhängig gemacht werden. Ist die Schilddrüse nicht palpabel, dann kann höchstens geschlossen werden, daß ein dieselbe vergrößernder Kropf fehlt.

Der Brustkorb ist tief, faßförmig und übergeht, in seiner unteren Apertur stark geweitet, in ein schlaffes, großes und überhängendes Abdomen. Der große Bauchumfang wird meist durch Meteorismus verursacht (Froschbauch). Hernien verschiedener Art, Diastase der M. recti und offene Symphysenfugen werden häufig beobachtet.

Fig. 4.



I. C., 26 Jahre alter Vollkretin.

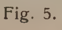
Charakteristisch für den Kretinismus ist auch die geringe Entwicklung des Genitalapparates, welcher oft auf einer kindlichen Stufe bleibt. Die Schamhaare sind spärlich oder fehlen völlig. Der Penis ist meist sehr klein, seltener groß, in letzterem Fall die Glans mächtig entwickelt. Das schlaff herabhängende Scrotum enthält sehr kleine Testikel, deren Descensus zuweilen auch in höherem Alter ausgeblieben sein kann. Beim weiblichen Geschlecht bleiben die Brustdrüsen klein, unentwickelt und drüsenarm. In etwa 36 % der Fälle meiner Beobachtung war das äußere und in 14 % auch das innere Genitale infantil. Die Labia majora fand ich teils klein, teils auch groß, verlängert und klaffend, die kleinen Lippen gering entwickelt oder schlaff und schürzenförmig, mit papillären Hypertrophien und Retentionscysten von Talgdrüsen besetzt. Ein Ekzema intertrigo wird durch Unreinlichkeit häufig bedingt. Das Praeputium clitoridis war oft auffallend lang, das Hymen meist imperforiert, der Introitus sehr eng, die Scheide kurz, die Portio knopfförmig, das Collum lang und dünn, oft nur stricknadeldick. Das häufig nur bohnengroße Corpus uteri war flektiert und retrovertiert. Die meist sehr kleinen Ovarien waren selten tastbar. Es findet sich somit häufig eine Hypoplasie der inneren Genitalien bei oft nicht allzu mangelhaft entwickelten äußeren Schamteilen. Die Menses fehlen größtenteils oder sind sehr spärlich und unregelmäßig. Jedenfalls bleibt die Entwicklung der Sexualorgane bei beiden Geschlechtern auffallend zurück und erfolgt erst in einzelnen Fällen in später Lebenszeit.

Die allgemeine Körperdecke ist blaß, schmutzig-wachsgelb oder kreideweiß, sie fühlt sich eigentümlich verdickt und prall-elastisch an. Sie ist scheinbar zu weit und schlaff für den zu deckenden Körperteil, sie ist leicht faltbar und abhebbar. Diese Veränderung der Haut und des Unterhautzellgewebes wurde von vielen Autoren (unter anderen *v. Wagner*[162]) als übereinstimmend mit jener des Myxödems bezeichnet. Sie unterscheidet sich jedoch vom gewöhnlichen Myxödem und gleicht eher der Haut jener Myxödemperiode, in welcher bei lang bestehender Krankheit das Unterhautzellgewebe geschwunden ist, also der Haut des alten Myxödems. Die Veränderung der Haut als „pseudomyxödematös" zu bezeichnen, ist nicht empfehlenswert. Die Haut erscheint verdickt, das subcutane Gewebe dagegen fettarm. Die Kretinenphysiognomie wird nicht nur durch die Gesichtsbildung, sondern auch durch die Hautveränderung charakteristisch. Die Gesichtsfarbe ist auffallend blaß, welk, fast graugelb, wie kachektisch. Über dem Schädel ist die Haut leicht verschieblich, ja faltbar. Bewegt man die auf die Stirn und den Nacken eines Kretins flach aufgelegten Hände gegeneinander, dann faltet sich die Kopfhaut in dicke Wülste. Die Gesichtshaut ist reich gerunzelt, insbesondere diejenige der Stirn, die Linien und Furchen des Gesichtes sind tief ausgeprägt. Das Gesicht jugendlicher Kretins erhält deshalb ein greisenhaftes Aussehen. Die Backen hängen schlaff herab, die Lidspalten erscheinen durch die angeschwollenen Lider enge. Über den Schlüsselbeinen finden sich häufig dicke Hautwülste, welche tiefe Furchen entstehen lassen. In ähnlicher Art sind auch die Weichteile der Extremitäten verdickt, insbesondere sind Hand- und Fußrücken polsterartig geschwollen und durch tiefe Falten abgesetzt. Die Haut ist weiterhin trocken, abschilfernd, mit Warzen und Pigmentflecken reichlich bedeckt. Ekzeme, dicker, schmutziger Borkenbelag ist häufig vorhanden. Die Haut fühlt sich kühl an und ist an den Extremitäten cyanotisch und marmoriert. Die Leitungsfähigkeit der Haut für den elektrischen Strom ist herabgesetzt (*Bayon*[8]). Die Schweißsekretion ist selbst bei lästigem Hitzegefühl zumeist gering, fehlt jedoch auch in ausgesprochenen Fällen nicht vollständig. Allerdings muß hierbei auch in Betracht gezogen werden, daß Kretins sich wenig bewegen. Nach *E. Bircher*[21] fehlten Hautveränderungen in 60% seiner Beobachtung.

Das Haupthaar ist kurz, borstig und straff, vielfach tief in die Stirne reichend. Kahle Stellen sind nicht allzu selten. Nur in wenigen Fällen ist das Haar lang, weich oder gelockt. Der Bartwuchs ist sehr spärlich, schütter und tritt erst im späteren Lebensalter auf. Beim männlichen Kretin ist auch der Körper nur ausnahmsweise behaart. Die Wimpern und Augenbrauen sind gering entwickelt, Achsel- und Schamhaare sehr spärlich, in den meisten Fällen sogar vollständig fehlend. Die Nägel sind dick, spröde und rissig. Die Muskulatur ist wenig entwickelt, dünnbäuchig, von schlaffem Tonus. Die Körperkraft auffallend gering.

Die Untersuchung der inneren Organe liefert kaum Charakteristisches. Die Herzdämpfung ist gewöhnlich normal groß, selten etwas nach links verbreitet. Die Herztöne sind leise und dumpf, zuweilen ist über der Herzspitze

ein leises systolisches Geräusch hörbar. Der Puls ist manchmal klein, tard, weich und wenig frequent, seltener beschleunigt. Die Atmung ist in einzelnen Fällen etwas frequenter, laut und schnarchend. Durch retrosternale Kröpfe kann eine Trachealkompression bewirkt werden. Die Körpertemperatur fand ich stets normal, während *Bayon*[8] subnormale Werte für charakteristisch hält.





M. M., 48 Jahre alt.

Die Untersuchung des Blutes (*Scholz*[134]) ergab eine gleichmäßige Herabminderung des Hämoglobingehaltes und der Zahl der Erythrocyten und Leukocyten. Das Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen ist gegen die Norm etwas erhöht. *Bayon*[8] fand fast immer eine Anämie und hält dieselbe als charakteristisch für den Kretinismus. Er beobachtete sehr niedrigen Hämoglobinprozentsatz, eine Verminderung der roten und Vermehrung der weißen Blutzellen. Die geringe Zahl diesbezüglicher Untersuchungen verbietet jedoch ein abschließendes Urteil. Chemische Untersuchungen des Kretinenblutes rühren von *B. Niépce*[114] und *Erlenmayer*[52] her. Die Befunde sind jedoch wegen der hierbei zur Anwendung gebrachten veralteten Methoden von geringem Interesse. Nach *Bauer*[6] zeigt das Blut Kretiner ein herabgesetztes Gerinnungsvermögen.

Neben der körperlichen Entwicklungshemmung besitzen im klinischen Bilde des Kretinismus die Störungen der Sinnesorgane, welche häufig vorkommen und hochgradig sein können, eine wesentliche Bedeutung. Die Prüfung der Sinnesorgane stößt jedoch in den meisten Fällen auf große, vielfach unüberwindliche Schwierigkeiten. Verhältnismäßig wenig beeinflußt ist das Sehvermögen. Strabismus und Nystagmus scheint relativ oft vorzukommen. Letzteren fand ich in mehr als 15% meiner Fälle. Ekzeme der Lidränder, Conjunctivitiden und Keratitiden sind nicht selten und wohl Folgen von Unreinlichkeit und Vernachlässigung. Die Pupillen und ihre Reaktion sind normal, ebenso der Augenhintergrund. Nach *Hitschmann*[82] sind Sehstörungen, welche auf Läsion der Nervi oder Tractus optici beruhen, bei Kretinen selten. Die Bindehautentzündungen entstehen nach Ansicht dieses Autors

durch Störung in der Tränenableitung infolge der Sattelnase. Die jüngsten Augenuntersuchungen Kretiner durch *Possek*[121] ergaben keine charakteristischen Merkmale. Der Geruch und der Geschmack ist bei Kretinen gleichfalls sehr gering entwickelt. Ich fand die Nasenschleimhaut häufig gerötet und verdickt, die Muscheln hypertrophiert und im Nasenrachenraum adenoide Vegetationen. Diese Befunde würden die Abstumpfung des Geruches erklären. Ebenso ist der Geschmack wenig entwickelt. Vollkretine verschlingen auch schlechtschmeckende, verdorbene Speisen ohne Ekel und sind gegen schlechte Gerüche (Faeces) nicht empfindlich.

Fig. 6.



K. L., 18 Jahre alter Halbkretin.

Eng verknüpft mit dem Kretinismus und charakteristisch für denselben ist die Taubstummheit. Der diesbezügliche Befund ist jedoch äußerst wechselnd. Man findet alle Typen von leichter Schwerhörigkeit bis zur vollständigen Taubstummheit. Die Gehör- und Sprachstörungen gehen in ihrer Intensität nicht parallel miteinander. Kretine ohne Hörstörung sind selten, zumindest ist Schwerhörigkeit vorhanden. Bei meinem Kretinenmaterial fand ich 29% taubstumm und 32% schwerhörig. Relativ häufig ist in jüngster Zeit das Gehörorgan Kretiner untersucht worden, doch stimmen die Ergebnisse dieser Untersuchungen keineswegs überein. *v. Wagner*[162] fand Wucherungen der Rachentonsille sowie eine dem Myxödem der Haut ähnliche Verdickung der Tuben- und Paukenhöhlenschleimhaut. Er unterschied zwischen den gewöhnlich vorkommenden adenoiden Vegetationen und jenen, welche bei Kretinismus vorkommen und zu diesem in kausalem Zusammenhang stehen. Ähnliche Befunde erhob nur noch *G. Alexander*[2]. *Hammerschlag*[75] berichtete über Hyperostose der Paukenhöhle und feste Verbindung zwischen Hammer und Amboß. *Habermann*[73] fand stets hochgradige Veränderungen im Ohr. Im Knochen war fast ausschließlich Fettmark. Das knorpelig vorgebildete Schläfenbein zeigte verlangsamte Umwandlung des Knorpels in Knochen, insbesondere Knorpelreste im Promontorium vor dem ovalen Fenster und im Griffelfortsatz sowie in der Verbindung zwischen Schläfen- und Hinterhauptbein. Das periostale Knochenwachstum erschien vermehrt und der Knochen sehr kompakt und kalkhaltig. Hyperostose der Gehörknöchelchen und des Promontoriums mit teilweisem Verschluß der runden Fensternische und Verengerung des inneren Gehörganges und der Schneckenwasserleitung war mehrmals nachweislich. Es fanden sich weiterhin Entwicklungshemmungen und Degenerationserscheinungen im Ductus cochlearis und dem Cortischen Organ. So waren die Ganglienzellen des Cochlearis nicht alle in den Spiralkanal vorgerückt und einzelne noch im inneren Gehörgang zurückgeblieben, ebenso waren die Epithelien nicht voll

entwickelt, und das *Corti*sche Organ bestand nur aus einem niederen Zellhaufen ohne Differenzierung. Nach *Habermanns* Ansicht beruht die Schwerhörigkeit der Kretinen vorwiegend auf einer Erkrankung des schallempfindenden Apparates, wahrscheinlich der centralen Teile desselben. Doch können auch höhergradige Erkrankungen der Nase, des Rachens und des Mittelohres das Gehör verschlechtern. *Alexander*[2] erhob in einigen Fällen myxödematöse Verdickung der Mittelohrschleimhaut mit teilweiser oder vollständiger Deckung des Reliefs der inneren Trommelhöhlenwand, Verödung der Nische des Schneckenfensters durch Bindegewebe und Fettgewebe, auffallend geringe Beteiligung des Nervenganglienapparates des Acusticus an den ausgedehnten, degenerativen Veränderungen des peripheren Sinnesorganes, hochgradige Substanzarmut des perilymphatischen Bindegewebes, welche als degenerative Veränderung aufzufassen war, und ostitische Knochenveränderungen. *Fröschels*[67] fand sowohl schwere congenitale Mißbildungen im Bau des Ohres als auch Schalleitungshindernisse (Tuben-, Mittelohrkatarrhe). Sowohl Schwerhörigkeit als auch Taubheit ist nach seiner Ansicht bei Kretinen durch einen Zustand corticaler akustischer Reaktionslosigkeit bedingt.

Bei meinen eigenen Untersuchungen ermittelte ich verschiedene Ursachen der Hörstörung. Bei einem Teil der Fälle fand ich Läsionen peripherer Natur (Veränderungen am Trommelfell als Ausdruck von Mittelohraffektionen, Verengerung des Tubenostiums und infolgedessen Einziehungen des Trommelfelles), bei einem anderen Teil dagegen beiderseitige Erkrankungen des Ohrlabyrinths, welche entweder primär oder sekundär (infolge von Mittelohrerkrankungen oder nach interkraniellen basalen Prozessen) die Ursache der Taubheit waren. Auch centrale, u. zw. corticale Störungen mußten bei einem Teil der Kretinen angenommen werden. Überraschend war bei anscheinend vollkommen taubstummen Kretinen der mit der kontinuierlichen Tonreihe erhobene Befund von ziemlich großen Hörresten. Die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse stellen keinen charakteristischen Befund für den Kretinismus sicher. Ähnliche Befunde können auch bei Taubheit nicht kretiner Fälle erhoben werden. Die Ursache der Schwerhörigkeit und Taubheit ist bald peripherer, bald centraler Natur.

Zuweilen kommt es vor, daß die Schwerhörigkeit auf beiden Ohren ungleich vorgeschritten, daß somit das Gehör auf einem Ohr besser als auf dem anderen erhalten ist. Der Grad der Schwerhörigkeit soll auch bei demselben Kretin hie und da ein wechselnder, bald besser, bald schlechter sein. Dieses Schwanken der Hörfähigkeit wird besonders von der Umgebung der Kretinen vermerkt.

Neben der Hörstörung besteht auch eine schwere Schädigung des Sprachvermögens. Hochgradige Kretins sind meist stumm, sie entbehren der Sprache vollkommen. Nur im Affekt oder bei Bedürfnissen stoßen sie unartikulierte Laute, Brüllen, Schreien oder Grunzen, aus. Andere summen und murmeln gleich Idioten still vor sich hin oder sie schmatzen und schnalzen mit der Zunge. Das Sprachverständnis fehlt in solchen Fällen völlig. Kretine

leichteren Grades versuchen zu sprechen. Ihre Sprache ist jedoch ein wenig verständliches Lallen, welches der Umgebung dieser Kretine dadurch verständlich wird, daß die Laute mit Gebärden begleitet werden. Oft werden nur mühsam kurze verstümmelte Worte oder Wortteile hervorgestoßen. Freiwillig wird selten gesprochen, nur Zorn, Haß, Furcht, das Gefühl der Zuneigung, Freude und die Befriedigung notwendiger Bedürfnisse, wie Hunger, Durst u.s.w., veranlassen die armen Geschöpfe zur Lautäußerung. Diese Kretinen verstehen aber meist die einfache Sprache ihrer Umgebung. Die weniger schwer Betroffenen vermögen zu sprechen. Aber auch die Sprache dieser ist schwer verständlich, die Konsonanten werden undeutlich ausgesprochen und der Wortschatz ist sehr gering. Die Sprache ist dann meist langsam, leise, die Stimme tief und eintönig. Das Sprachverständnis ist mehr minder gering. Vorgesprochene, auch einfache Worte werden ohne Verständnis nachgesprochen. Der Übergang dieses Grades von Kretinismus bis zum scheinbar Gesunden der Kretinenumgebung ist ein allmählicher. Das Unvermögen zu sprechen bei verhältnismäßig gut erhaltenem Gehör findet sich zuweilen. Die Ursache für einen Teil dieser Fälle kann in das Gebiet des Sprachverständnisses und der Sprachbildung im Gehirn verlegt werden. Andere Kretine sprechen nicht, „weil sie nichts zu sagen haben“. Auch Mangel an „Sprechlust“ kann eine Rolle spielen. Die charakteristische Apathie der Kretinen, die Schwerfälligkeit der Zunge muß ebenfalls in Betracht gezogen werden. In anderen Fällen ist die Taubheit und Mangel an Intelligenz Ursache, daß Kretine nie sprechen lernten. Jedenfalls sind die Ursachen des Sprechunvermögens ebenso mannigfaltig wie diejenigen der Taubheit.

Fig. 7.



Die Sensibilität, sowohl für Berührung als auch für Temperatur, ist zumeist herabgesetzt. Hypalgesie scheint in hochgradigen Fällen zuweilen vorhanden zu sein. Die Haut- und Knochenreflexe sind normal. Die Patellarsehnenreflexe waren dagegen in 52% meiner Beobachtung erheblich gesteigert.

Außer dem Habitus, dem Kropf und der Taubstummheit zählt auch die Idiotie zu den eigentümlichen Merkmalen des Kretinismus. Ebenso wie die anderen Symptome ist auch die Störung der Psyche in ihrem Grade äußerst

verschieden. In den meisten Fällen ist eine geistige Störung nachweisbar, doch gibt es auch vereinzelte Fälle, welche im Vergleiche zu den geistigen Fähigkeiten ihrer anscheinend normalen Umgebung keine Intelligenzunterschiede aufweisen. In den schwersten Fällen kann jedes geistige Leben erloschen sein. Ein solcher „Vollkretin" zeigt für die Außenwelt kein Interesse, selbst tierische Instinkte fehlen. Die Aufmerksamkeit für Sinnenreize ist nicht zu erregen. Laute Geräusche werden wegen der bestehenden Taubheit oder Schwerhörigkeit nicht vernommen, aber auch grelle Lichtreize verursachen keine Reaktion. Selbst für körperlichen Schmerz sind sie wenig empfindlich.

Fig. 8.



Diese armseligen Geschöpfe liegen fast bewegungslos auf ihrem Lager, sie reagieren kaum auf Reize, sie schreien selten und erkennen ihre gewöhnliche Umgebung kaum. Bei leichteren Fällen ist die Perception im allgemeinen verlangsamt, aber vorhanden. Diese Kretine kennen ihre Umgebung und verteilen auf ihre Bekannten, ähnlich dem Tiere, Liebe und Haß. Sie lieben denjenigen, welcher ihnen freundlich begegnet, wem sie zu Danke verpflichtet sind, und schmiegen sich grinsend und schmeichelnd an denselben. Scheu und ängstlich ziehen sie sich zurück, wenn Fremde nahen. Sie hassen die sie verspottende und höhnende Dorfjugend und fürchten, wer sie strafte. Ihr Gedächtnis ist meist schwach, nur zuweilen wird das Erfaßte festgehalten, gewöhnlich handelt es sich sodann um Dinge, welche mit Lust- und Unlustgefühlen verknüpft waren. Quantitative Begriffe mangeln. Folgerungen, Schlüsse und Urteile kommen selten vor. Der Trieb zur Nachahmung ist zuweilen ausgeprägt. Diese Kretins lernen rein mechanische Beschäftigung und lassen sich zu einfachen häuslichen Arbeiten verwenden. Sie hüten gewöhnlich getreulich das Vieh und sind deshalb wegen ihrer Anspruchslosigkeit dem Bauer nicht unwillkommen. Kretine leichtesten Grades besuchen auch die Schule. Ihre Lernfähigkeit ist jedoch sehr gering, auch wenn keine auffallende Schwerhörigkeit vorhanden ist. Mechanisch malen sie Buchstaben und Ziffern nach, sie zählen an den Fingern ohne Zahlbegriff, sie erkennen Abbildungen von Haustieren und Gebrauchsgegenständen und lernen sogar Gebete und Lieder. Zuweilen gewinnen sie auch Interesse an Handarbeiten und Spielen. Nicht selten überraschen aber Kretine mit ausgesprochenem Habitus durch relativ

gute Fähigkeiten und merkbare Intelligenz. Im allgemeinen sind die Kretinen apathisch und torpid, sie lieben die Ruhe und den Schlaf. Selten werden sie angriffslustig oder gemeingefährlich. Nur die gröbsten Affekte stören ihre Gleichgültigkeit. Nur in seltenen Fällen kann eine leichtere Erregbarkeit beobachtet werden. Ohne wesentlichen Grund kann sodann die Apathie durch äußere Eindrücke plötzlich von allerdings kurzwährenden Perioden lebhafter Affekte unterbrochen werden. Eigensinn und Bosheit kennzeichnen viele Kretine. Sie neigen zur Furcht. Alles Ungewohnte beunruhigt sie und erregt nur selten ihre Neugierde. Kretine leichten Grades besitzen Geselligkeitstrieb, gewöhnlich sitzen sie jedoch ruhig und beobachtend in einem Winkel und beteiligen sich nur selten an Gespräch oder Spiel. Das Heimatsgefühl ist ausgeprägt, das Bestreben, in der gewohnten Umgebung zu bleiben. Drang nach Freiheit, die Sucht zu vagieren, findet sich nur ausnahmsweise. Mangelt auch das Gefühl von Raum und Zeit, so ist doch das Ortsgefühl ausgesprochen.

Fig. 9.



I. M., 39 Jahre alt.

Automatische Bewegungen, insbesondere Wackeln des Kopfes oder des ganzen Oberkörpers, Herumschlagen mit den Händen u. s. w., sind in einzelnen Fällen zu beobachten. Knirschen mit den Zähnen, choreatische Bewegungen und epileptische Krämpfe kommen bei Kretinen selten vor. *v. Wagner*[162] bestreitet das Vorkommen dieser Symptome bei echten Kretinen und spricht dieselben nur Idioten zu. Subjektive Beschwerden, außer gelegentlichen Kopf- und Gliederschmerzen, werden bei Kretinen zumeist vermißt.

Die sexuellen Begierden fehlen bei Vollkretinen vollkommen und sind auch bei leichteren Fällen nur gering. Masturbation wird beim männlichen Geschlecht zuweilen beobachtet. Zwischen hochgradigen Kretinen scheint der Coitus überhaupt nicht vorzukommen, jedenfalls ist beim Weibe die Hingabe eine völlig passive, ohne jede geschlechtliche Erregung. Gravidität ist in solchen Fällen sehr selten. In leichteren Fällen ist jedoch Gravidität und auch normale Geburt öfter zu beobachten.

Äußerst charakteristisch ist auch die Körperhaltung der Kretinen. Der plumpe Schädel sinkt auf die Brust oder wackelt beim Gehen, die Arme hängen schlaff herab, der Bauch wird vorgestreckt und die Beine sind im Knie leicht gebeugt. Der Gang ist langsam, schwerfällig, watschelnd und unsicher. Selten sieht man einen Kretin laufen. Die Schrittweite ist eine kleine, die Füße werden nur wenig gehoben. Die Ursache der Gehstörung ist vorwiegend in einer geringen Beweglichkeit im Hüftgelenk zu suchen. Ich konnte eine Abplattung des Femurkopfes, eine relative Kürze und Dicke des Halses

Fig. 10.

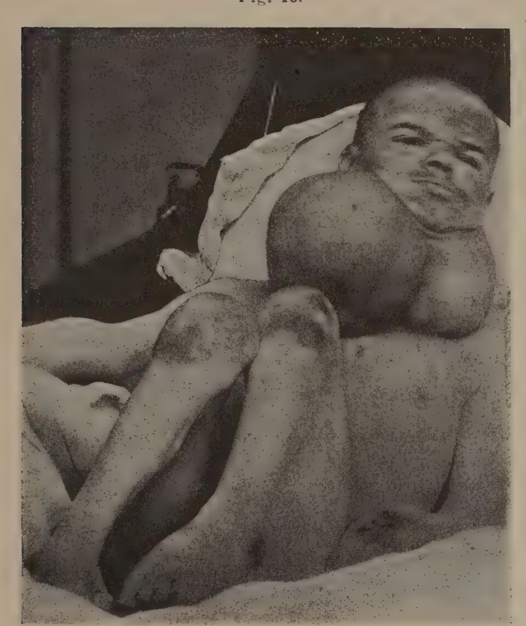
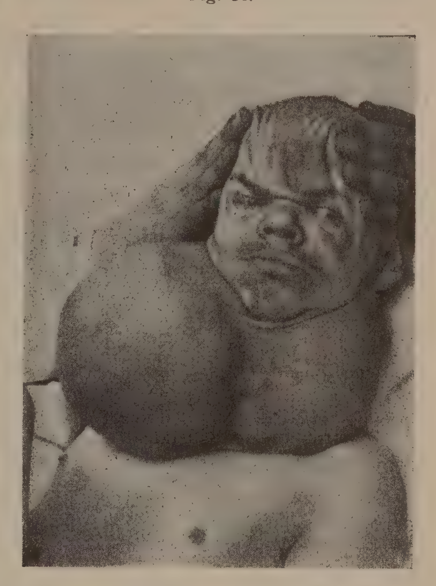


Fig. 11.



K. Z., 35 Jahre alter Vollkretin mit mächtigem Kropf.

röntgenologisch nachweisen und auch an den untersuchten Skeleten wiederfinden. In extremen Fällen scheint der Gelenkkopf direkt auf dem Femurschaft zu sitzen. *Langhans*[108] fand dieses Verhalten gleichfalls, glaubte jedoch, daß dasselbe sekundär durch den mangelhaften Gebrauch der Glieder entstanden sein könnte. Auch *Bircher*[27], *Klebs*[91] und *Paltauf*[116] war die Abplattung der Femurköpfe bekannt. Da die Neigung des Schenkelhalses zum Schaft gleichfalls die Ursache für den eigentümlichen Gang abgeben kann, versuchte ich den Neigungswinkel bioskopisch festzustellen, doch blieb das Resultat unsicher. Bei Messung dieses Winkels an Kretinenskeleten fand ich nur einmal unter 11 Fällen ein geringes Maß. In hochgradigen Fällen fehlt die Möglichkeit zum Gehen und Stehen vollkommen. Eine nachweisbare Ursache ist zumeist nicht zu finden. Manche Kretine vermögen sich nur mühsam kriechend fortzubewegen, bei anderen fehlt jede Bewegungsfähigkeit. Die letzteren liegen fast regungs- und teilnahmslos auf ihrem Lager. In leichteren Fällen sind alle Be-

wegungen langsam, ohne Energie und Geschick. Aus diesem Grunde sind die Kretinen nur zu wenigen Beschäftigungen geeignet und brauchbar. Sie ermüden auch bei leichter Arbeit schnell und beenden dieselbe oft grundlos. Gewöhnlich sitzen oder liegen sie teilnahmslos oder schleichen ohne festes Ziel herum.

Die Eßlust der Kretinen ist gewöhnlich gering, selten wird Heißhunger und Gefräßigkeit beobachtet. Vollkretine müssen meist gefüttert werden. Sie sind nicht wählerisch in bezug auf ihre Nahrung und verschlingen auch schlechtschmeckende und verdorbene Speisen. Sobald sie satt sind, verweigern sie weitere Nahrungszufuhr durch Abwehr oder Zusammenpressen der Zähne. Flüssige Nahrung, besonders Milch und Kaffee, wird meist bevorzugt, Fleisch oft verweigert. Der Kretin kaut ungern und unvollständig, teils wegen des schlechten Gebisses und der Unbeholfenheit der Zunge, teils aus Trägheit. Die Bissen werden gewöhnlich lange im Munde herumgewälzt, ehe sie verschlungen werden. Flüssige Speisen rinnen an den Mundwinkeln herab. Erbrechen, meist ohne Beschwerden, kommt häufig vor. Der Stuhl ist gewöhnlich angehalten. Vollkretine lassen Stuhl und Harn unter sich. Doch lernen die meisten im Bedürfnisfall durch Schreien die Umgebung aufmerksam zu machen. Cystitiden und Mastdarmvorfall scheinen nicht allzu selten zu sein.

Der Stoffwechsel der Kretinen ist, wie meine Versuche an Individuen verschiedenen Alters erweisen, ein träger. Die Harnausscheidung ist vermindert, der Eiweiß- und Salzumsatz liegt darnieder. Harnsäure, Kreatinin und Kochsalz werden in verhältnismäßig geringer Menge ausgeschieden, Harnstoff, Purinbasen, Ammoniak und Schwefelsäure dagegen in normalen Werten. Die Phosphorsäureausscheidung ist gering, es besteht auch bei geringer Zufuhr eher Tendenz zur Retention derselben. Dagegen werden die alkalischen Erden, besonders bei jugendlichen Kretinen, in größerer Menge ausgeschieden. Der Stoffwechsel der Kretinen ähnelt daher demjenigen des Myxödemkranken. Während der Darreichung von Schilddrüsenpräparaten ändert sich der Stoffwechsel der Kretinen in anderer Art als derjenige der Myxödemkranken. Er verhält sich eher wie derjenige von an Morbus Basedowii leidenden Individuen. Die Diurese wird durch Thyreoideazufuhr gesteigert, die Stickstoffzufuhr dagegen nicht wesentlich vermehrt, es erfolgt keine bedeutendere Eiweißeinschmelzung. Trotzdem sinkt aber das Körpergewicht. Die gleichzeitig vermehrte Kohlenstoffausscheidung beweist, daß der Gewichtsverlust auf den Zerfall stickstofffreier Substanzen zu beziehen ist. Die Harnstoffausscheidung wird während der Schilddrüsenperiode nur wenig beeinflußt. Die Harnsäureausfuhr steigt, u. zw. bei jugendlichen Kretinen nach anfänglichem Absinken. Die Kreatininelimination ist beim Greise erhöht, bei jüngeren Individuen erniedrigt. Die Purinbasen werden vermehrt ausgeschieden, die Ammoniakwerte im Harn vermindern sich. Der Phosphorsäurestoffwechsel wird während der Schilddrüsenperiode kaum verändert, eher ist eine Retention der Phosphorsäure wahrzunehmen. Die Ausscheidung der Erdalkalien verringert sich, besonders nimmt der Kalk im Harn bis auf geringe Mengen ab,

steigt jedoch in den Faeces. Dieses auffallende Verhalten kann jedoch wegen der geringen Kenntnisse, welche wir über den Stoffwechsel der alkalischen Erden besitzen, nicht einwandfrei beurteilt werden. Chlor und Schwefelsäure werden im Körper während der Thyreoideaperiode zurückgehalten. Das Chlor verhält sich aber entgegengesetzt wie beim Gesunden, Basedow- und Myxödemkranken. Auffallend war auch der enorme Anstieg der Acidität des Harnes während der Schilddrüsenfütterung, insbesondere bei den jüngeren Kretinen. Ein vollkommen abschließendes Urteil über den Stoffwechsel der Kretinen vor und während der Schilddrüsenzufuhr läßt sich aus diesen Versuchen keineswegs fällen, sie bedürfen noch weiterer Bestätigung. Auch der Vergleich dieser Resultate mit denjenigen, welche bei Myxödemkranken und Individuen mit reiner Athyreose gewonnen wurden, ist nicht so einfach. Jedenfalls unterscheidet sich aber der Stoffwechsel der Kretinen von demjenigen der thyreoidektomierten Tiere, soweit derselbe überhaupt sichergestellt erscheint und nicht von der gleichzeitig erfolgten Entfernung der Epithelkörperchen mit beeinflußt wurde.

Die geschilderten Symptome sind nicht in allen Fällen und nicht in gleicher Intensität vertreten. Man findet beim Kretinismus daher die verschiedensten Grade und Abstufungen. Man unterscheidet gewöhnlich Vollkretine, Halbkretine und Kretinöse oder Kretinoide. Zahlreiche Zwischenstufen lassen eine scharfe Abgrenzung dieser Grade nicht zu.

Die Vollkretins weisen den ausgesprochenen, charakteristischen Habitus auf. Es sind mißgestaltete Zwerge, welche gewöhnlich weder stehen noch gehen können. Sie sind vollkommen blöde, taub und auch der Sprache beraubt. Sie reagieren kaum auf äußere Reize und lassen Harn und Stuhl unwillkürlich abgehen. Die kraftlosen Arme und Beine werden selten bewegt. Mit offenen Augen starren sie vor sich hin, ohne einen Gegenstand oder die Personen ihrer nächsen Umgebung zu erkennen. Das Gesicht bleibt ohne Mienenspiel, zuweilen lallen sie oder summen unverständlich, selten schreien oder brüllen sie laut auf. Sie führen ein rein vegetatives Leben und müssen regelmäßig gefüttert werden, da sie weder Hunger noch Durst äußern. Der herabrinnende Speichel benäßt ihnen Wangen und Hals und vertrocknet hier. Diese schwerste Form des Kretinismus wird bereits seltener angetroffen. Man findet solche traurigen Geschöpfe zuweilen in Bauerngehöften der Obersteiermark. In kistenförmigen Verschlägen oder auf Streu gebettet liegen sie, von Schmutz starrend, voll Ungeziefer und stinkend nach Urin und Stuhl. Die Bauersleute geben diese Geschöpfe ungern in Siechenanstalten, sie betrachten sie als eine Art von „Haussegen". Zu den Vollkretins wird auch ein minder schwerer Grad dieser Krankheit gerechnet. Es handelt sich ebenfalls um zwerghafte Geschöpfe mit ausgeprägtem Habitus, welche sich jedoch fortbewegen können. Sie kriechen am Boden oder gehen schwankend und watschelnd. Ruheliebend kauern sie in einem dunklen Winkel, mit Vorliebe an der Ofenbank, oder sie sonnen sich im Hofe oder auf der Hausbank. Ihre Schwerhörigkeit ist beträchtlich, sie lallen jedoch, mit Gesten unterstützend, einzelne Worte, welche allerdings nur den

Personen ihrer nächsten Umgebung verständlich sind. Sie reagieren auf äußere Reize, erkennen ihre Umgebung, spielen mit Steinchen, Holzstücken u. s. w., sind mit Haushund und Katze eng befreundet und sind auch bezüglich des Harn- und Stuhlabsetzens reinlicher als die früher geschilderte Type. Bei Vollkretins ist der Kropf zumeist nur gering entwickelt oder eine Vergrößerung der Schilddrüse ist überhaupt nicht tastbar.

Häufig sind in den endemischen Bezirken die Halbkretins zu finden. Innerhalb dieser Gruppe unterscheidet man jedoch mehrere Typen, je nach dem Vorkommen und dem Grad des Zwergwuchses, der mangelhaften Geschlechtsentwicklung, dem Blödsinn, der Taubstummheit und dem Kropf. Eines oder auch mehrere dieser Symptome können fehlen oder nur wenig ausgeprägt sein. Gewöhnlich ist aber auch der Halbkretin klein und zeigt die Merkmale des kretinischen Habitus. Die geistige Störung ist jedoch meist wesentlich geringer, ebenso auch die Taubstummheit nicht vollkommen. Schwerhörigkeit ist gewöhnlich in verschiedenem Grade vorhanden, aber die Sprache ist nicht mehr so hochgradig beeinträchtigt wie bei den Vollkretins. Die Halbkretins können sich bereits mehr oder weniger gut verständlich machen. Sie reden wenig und ungern, ihr Wortschatz ist gering, Gebärden unterstützen vielfach noch die Worte. Einzelne Kretins dieser Sorte sprechen nicht schlechter als ihre Umgebung. Die geistigen Fähigkeiten sind meist gering, doch überrascht in einzelnem Falle ein Individuum mit ausgeprägtem Kretinhabitus durch seine verhältnismäßige Intelligenz, welche hinter den Geisteskräften seiner Umgebung nicht zurücksteht. Die Kretins dieser Type sind zum Feldhüten und zu Feld- und häuslichen Arbeiten verwendbar. Da sie an das Haus nicht wie die Vollkretins gebunden sind, streifen sie im Orte und der nächsten Umgebung herum und erregen häufig den Spott der Dorfjugend. Vielfach sind sie dagegen gleichgültig, nur selten werden sie, wenn schwer gereizt, bösartig. Ihre Geschlechtsentwicklung ist gewöhnlich gehemmt. Die meisten Halbkretins weisen einen mehr oder minder großen Kropf auf. Während der Zwergwuchs und der Habitus dem Halbkretin kaum fehlen, tritt daneben in einem Fall die Idiotie,


Fig. 12.


Th. Kr., 14 Jahre alt.

in dem anderen die Taubstummheit und im dritten der Kropf in den Vordergrund. Alle Symptome können in vermindertem Grade vorhanden sein oder eines davon voll ausgeprägt.

Der Kretinöse oder Kretinoide hat nur angedeutete Symptome des Kretinismus. Die Wachstumsstörung kann fehlen oder nicht auffallend sein. Die Knochen können sogar schlank und grazil sein. Einzelne Zeichen des Habitus fehlen aber nie, insbesondere sind in der Gesichtsbildung einzelne Merkmale des Kretinismus sichtbar. Oft verrät nur eine etwas tiefer liegende Nasenwurzel, breitere Nasenflügel oder ein blödes Lächeln, welches das unschöne, breite Gesicht verzerrt, die kretine Degeneration. Ein geringer Grad von Schwachsinn fehlt ebenso selten als Schwerhörigkeit und Kropf. Schwerfälligkeit, Ungeschicklichkeit und Gemütsstumpfheit werden nie vermißt. Diese Kretins besuchen die Schule, zeichnen sich aber durch sehr geringe Auffassungsfähigkeit aus, folgen dem Unterricht nur sehr mangelhaft und weisen kaum Fortschritte auf. Kaum merklich ist der Übergang dieser Type zu den scheinbar völlig Gesunden. In einzelnen Bezirken der Endemie scheint der gesamten Bevölkerung der Stempel der Degeneration aufgedrückt zu sein. Die Grenze zwischen dem Kretinösen und den übrigen Ortsbewohnern ist nicht festzustellen. Es hat den Anschein, als ob die Bewohner der Gegend einer eigenen Rasse angehören würden. Bauer und Knecht, Bäuerin und Dirne zeigen eine gewisse Ähnlichkeit im Aussehen, den Bewegungen, dem Gang, der Sprache u. s. w., welche der kretinen Degeneration entspricht.

Fig. 13.



J. S., 25 Jahre alt.

Die geschilderten Typenverschiedenheiten können bei Gliedern derselben Familie zur Beobachtung kommen. Die Eltern, bald der Vater, bald die Mutter, zuweilen sogar beide, weisen die Zeichen der kretinen Degeneration auf, sie sind klein, kröpfig, geistig nicht vollwertig. In anderen Fällen sind sie aber völlig normal, groß, stark, kropffrei und geistig kaum merklich zurückgeblieben. Einzelne der Kinder sind, wenn auch nicht in gleichem Grade, Kretine.

Oft findet sich mitten in einer Reihe kräftiger, normal entwickelter Kinder ein ausgeprägter Vollkretin, oder gesunde und kretine Kinder wechseln in der Reihe.

Das Vorkommen des Kretinismus bei Tieren wäre noch zu erwähnen. In Kropfterritorien war das Auftreten von Kropf bei Tieren bereits lange bekannt. Besonders die Hunde, bisweilen auch die Pferde, zeigen mächtige Kröpfe. Über Kretinismus bei Hunden berichteten *v. Wagner*[160], *v. Kutschera*[99] u. a. m. *Dexler*[44] verhält sich bezüglich der Diagnose sehr zurückhaltend und fordert zur Sicherung derselben die Abstammung des Tieres aus einem notorischen Kretinendistrikt, das Vorhandensein typischer Wachstumsstörungen und Veränderungen des psychischen Verhaltens. Kürze und Plumpheit der Beine und des Rumpfes, mittelstarker Kropf, dicke, namentlich am Halse mächtige myxödematöse Hautwülste, kegelförmiger, kurzer Schädel, auffallende Verlangsamung des Gesamtstoffwechsels und eine stark hervortretende Verlangsamung aller Assoziationen bei außerordentlicher Seichtheit der Empfindungen, träge oder ausbleibende Sinnesreaktionen zeichnen die Tiere aus. Bei einem Hunde war das bleibende Gebiß mit einer viermonatigen Verspätung neben dem Milchgebiß erschienen, so daß ein doppeltes Gebiß vorhanden war. Die hohe, welpenhafte Stimme, die Körpergestalt, die ungeschickten, tölpelhaften Bewegungen und die trägen und mangelhaften Sinnesperceptionen erweckten den Eindruck eines noch im Säuglingsalter stehenden Hundes. Auch ich hatte mehrfach Gelegenheit, solche Hunde zu sehen, hatte aber immer den Eindruck, daß eher Myxödem als Kretinismus vorhanden sei.

Verlauf der Krankheit.

Während früher fast allgemein angenommen wurde, daß der Kretinismus angeboren ist, neigen sich jetzt die meisten Autoren der gegenteiligen Ansicht zu. *Rösch*[112] glaubte, daß die Anlage, die Disposition zum Kretinismus, immer angeboren sei, daß die Entartung gleichfalls zuweilen angeboren und bei der Geburt wahrgenommen werden kann, gewöhnlich aber erst später beginnt. Sein Mitarbeiter *Maffei*[112], welcher durch viele Jahre in den kretinenreichen Salzburger Alpen als Geburtshelfer und Kinderarzt wirkte, erklärte offen, daß es ihm nicht gelungen sei, ein neugeborenes oder wenige Wochen altes Kind mit Sicherheit als kretin zu erkennen. *v. Wagner*[162] unterscheidet den angeborenen von dem erworbenen Kretinismus. Der erstere ist selten und durch angeborenen Krof und Makroglossie sofort nach der Geburt erkennbar. Eine hochgradige ausgebildete Sattelnase bei außerordentlicher Kürze der Nase sowie eine extrem bleiche Gesichtsfarbe kann die Diagnose sichern. Endlich fand *v. Wagner* bei kretinen Kindern der ersten Lebenswochen die Neigung, den Kopf, u. zw. auch im Liegen, stark nach rückwärts gebeugt zu halten. *Cerletti* und *Perusini*[3] legen auf eine myxödematöse Hautbeschaffenheit und eine bleiche Gesichtsfarbe angeblich kretiner Säuglinge besonderen Erkennungswert. Die Eltern von Kretinen, welche ich befragte, erkannten die Krankheit ihrer Kinder selten vor dem 5. oder 6. Lebensjahr und erklärten, daß dieselben bei der Geburt und in der ersten Lebenszeit sich von gesunden Kindern nicht

unterschieden hätten. Auch mir gelang es nicht, unter der großen Zahl beobachteter Fälle in den kretinenreichen Bezirken der Obersteiermark Kinder der ersten Lebensjahre zu finden, welche mit Bestimmtheit als Kretins zu bezeichnen gewesen wären. Die meisten Autoren, welche den Kretinismus genau kennen, sprechen sich in gleichem Sinne aus. Dies ist auch dadurch erklärlich, daß der Nachweis der Hemmung der körperlichen, geistigen und Geschlechtsentwicklung, somit der wichtigsten Merkmale der Krankheit, gerade beim Kinde auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt. Symptome, welche die Gesichtsbildung und die Veränderungen der Weichteile betreffen, können aber beim Neugeborenen und Säugling nicht in Betracht gezogen werden. Die Frage, ob der Kretinismus angeboren ist, kann somit nicht mit Bestimmtheit beantwortet werden, doch ist sicher, daß am neugeborenen Kinde und auch in den ersten Lebensjahren keine ausschlaggebenden Merkmale des Kretinismus zu finden sind.

Allmählich, fast unmerklich, stellen sich die ersten Symptome in den Kinderjahren ein und werden zwischen dem 4. und 6. Lebensjahre deutlich erkennbar. Die Krankheitszeichen erscheinen jedoch nicht wie bei einer fortschreitenden chronischen Erkrankung, sondern sind als Entwicklungshemmungen zu deuten. Das Kind hört nicht oder schwer, es lernt nicht reden und gehen, es wächst nur sehr wenig und erweist sich als wenig oder gar nicht auffassungsfähig. Zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr wird der charakteristische Habitus und die übrigen Merkmale deutlicher, bei einem Kinde früher, bei dem anderen später erkennbar.

v. Wagner[162] glaubt, daß Entwicklungsvorgänge auch unter dem Einfluß des auftretenden Kretinismus sich zurückbilden können, daß Kinder, welche bereits zu gehen oder zu sprechen angefangen haben, diese Fähigkeiten wieder verlieren. Es sollen dies Fälle sein, in denen im Anschluß an eine Infektionskrankheit die Symptome des Kretinismus in Erscheinung traten. Für das Entstehen eines Myxödems wurden allerdings Infektionskrankheiten als Ursache angeführt und angenommen, daß durch dieselben die Schilddrüse verödete, doch kamen bisher für den Kretinismus ähnliche und einwandfreie Fälle nicht zur Kenntnis. *v. Wagner* behauptet weiter: „In nicht seltenen Fällein scheint die Krankheit mit dem Auftreten von Konvulsionen zu beginnen; denn man erfährt in solchen Fällen, daß erst nach Anfällen von Konvulsionen das Kind gedunsen und apathisch geworden sei.“ Auch für diese Behauptung wäre der Beweis noch zu erbringen. Anscheinend handelt es sich um unverläßliche anamnestische Angaben der Eltern. Einen Fall von Entwicklung des Kretinismus während der Kinderjahre beschrieb *v. Kutschera*[101]. Es handelte sich um ein 18jähriges Mädchen mit Zeichen von schwerstem Kretinismus und großem Kropf. Bis zu ihrem 7. Lebensjahr war sie angeblich völlig normal und besuchte die Schule mit bestem Erfolge. Innerhalb des 4. und 5. Schuljahres entartete sie allmählich kretinös. Das Mädchen lebte immer in einer Kretinengegend.

Mit beendetem Entwicklungsstadium bleibt der Zustand des Kretins stationär. *v. Wagner*[162] verneint dagegen den stationären Zustand und glaubt,

daß einerseits Verschlimmerungen eintreten können, so daß der Zustand der Kretinen, welcher in einem früheren Alter ein milderer war, später sich allmählich verschlechtert, und anderseits auch spontane Besserungen ohne therapeutische Einflüsse vorkommen können, so daß Kinder, welche in einem früheren Alter deutliche körperliche und geistige Symptome des Kretinismus zeigten, dieselben später verlieren. Verschlechterungen können allerdings vorkommen, doch brauchen dieselben nicht auf den Kretinismus als solchen zurückgeführt zu werden. Ebenso können geringe Besserungen einzelner Symptome eintreten, wenn die Kretinen in bessere Pflege und Wartung kommen. Es würde sich in solchen Fällen nur um ein Wecken schlummernder, aber nicht verloren gegangener Fähigkeiten handeln.

Die Lebensdauer der Kretinen ist zumeist eine verhältnismäßig kurze. Die schlechte Pflege und Versorgung dieser bedauernswerten Geschöpfe verursacht eine größere Sterblichkeit, ebenso auch gewisse Begleiterscheinungen, z. B. die durch Incontinentia urinae hervorgerufene Cystitis. Vorzeitiger Marasmus, Tuberkulose und Meningitis sind häufige Todesursachen. Trotz der höheren Mortalität finden sich hochbejahrte Kretins nicht allzu selten.

Pathologische Anatomie.

Verhältnismäßig zahlreiche Obduktionsbefunde kretiner Individuen sowie eingehende pathologisch-anatomische Untersuchungen förderten in jüngster Zeit die Kenntnis dieser Krankheit. Die aus früherer Zeit stammenden Sektionen bedürfen allerdings vorsichtiger Beurteilung, da einst dem Kretinismus viele nicht hierhergehörige Krankheiten zugezählt wurden.

Frühzeitige Beachtung fand der Bau des Schädels. Die ungewöhnlich tiefe Lage des Nasenwurzelansatzes veranlaßte *Virchow*[152] zur Untersuchung der Schädelbasis. Er fand bei einigen Schädeln, welche als Kretine bezeichnet waren, eine totale Synostose des Grundbeins und beider Keilbeine. Diese prämature Synostose der Synchondrosis sphenobasilaris verursachte nach seiner Meinung eine Verkürzung der Schädelbasis, den niedrigen Stand der Nasenwurzel und die Drehung des wachsenden Gesichtsskelets in die Ebene der Nasenscheidewand. Dieser Befund wurde als charakteristisch für den Kretinismus angesehen. Die Kürze der Grundfläche des Kretinenschädels war bereits früheren Beobachtern (Brüder *Wenzel*[164]) aufgefallen. Dagegen machten *Stahl*[144] und *Nièpce*[114] auf das Persistieren der Fuge zwischen Os basilare und sphenoidale bis ins höhere Alter der Kretinen aufmerksam. Als erwiesen wurde, daß die von *Virchow* seinerzeit untersuchten Schädel nicht Kretinen entstammten, sondern Individuen, welche an Chondrodystrophia foetalis (Mikromelie) litten, war die Lehre von der Tribasilarsynostose erschüttert. Eingehende Untersuchungen *E. Birchers*[19] bestätigten jedoch neuerdings *Virchows* Anschauung. *Bircher* fand, daß die Schädelbasis bei Kretinen im Os tribasilare eine Verkürzung erfährt, welche eine „sphenoidale Kyphose des Schädelgrundes“ bedingt. Der Sattelwinkel wird dadurch kleiner, die Processus pterygoidei rücken nach hinten, die Alae magnae nach vorn und die Nasenbeine

werden eingezogen. Die Schädigung ist jedoch nur eine ungleichmäßige, sie betrifft nur das Os tribasilare, während das Gesichtsskelet weiter wächst. Die Folge dieser Störung ist eine Prognathie. Ob eine prämature Synostose oder eine Hemmung in der Verknöcherung der Knorpellager die Ursache der Schädelbasisverkürzung ist, kann *Bircher* nicht entscheiden. Als charakteristisches Merkmal des Kretinenschädels bezeichnet *v. Wagner*[162] auch die große Breite des interorbitalen Septums. Er glaubt, daß die Verbreiterung des Siebbeins durch myxödematöse Schwellungen der Schleimhautauskleidung der Siebbeinzellen verursacht wird.

Bei der Untersuchung von 56 Kretinenschädeln konnte ich ebenfalls erheben, daß die Basislänge verkürzt ist. Ich fand weiterhin, daß sich der Kretinenschädel als klein, flach, niedrig, aber verhältnismäßig breit, orthocephal (nach dem Längenohrhöhenindex platycephal) charakterisiert. Verhältnismäßig häufig sind unregelmäßige Formen und das Vorhandensein von dicken und schweren Schädelknochen. Die Nähte sind, besonders diejenigen der Frontalnaht, häufig erhalten. Nicht selten läßt sich auch Steilheit des Clivus und Weite der Fossa hypophyseos nachweisen. Das Gesichtsskelet läßt ausgesprochene Prognathie erkennen. Die Gesichtshöhe ist auffallend gering, u. zw. sowohl im Ober- wie im Untergesicht, dagegen ist die Jochbreite verhältnismäßig groß. Die Gesichtsbreite übertrifft die Gesichtshöhe bedeutend, der Gesichtsindex ist hypochamäprosop. Niedrige Stirn, kurze (besonders im infraorbitalen Teil) und breite Nase (Platyrrhinie) herrschen vor. Die Orbitalöffnung ist fast gleich hoch wie breit (Hypsiconchie), das intraorbitale Septum auffallend breit.

Wie bereits erwähnt, bleiben bei Kretinen die Epiphysenscheiben lange erhalten und die Ossifikationskerne treten spät auf. *Dieterle*[46] wies nach, daß bei Athyreosis eine Wachstumshemmung vorhanden ist, welche auf einer gleichmäßigen Verzögerung der enchondralen und periostalen Ossifikation beruht und zu einem proportionierten Zwergwuchs führt. Auf Grund einer genauen Untersuchung von 56 Fällen erhob dagegen *E. Bircher*[13], daß beim Kretinismus die Wachstumsstörung in den verschiedenen Epiphysen und Synchondrosen eine ungleichmäßige ist, wodurch ein unproportionierter Wuchs entsteht. Die Wachstumstendenz der Knorpellager ist beim Kretinen nur im Entwicklungsalter gehemmt, doch tritt eine vollständige Verknöcherung gewöhnlich noch vor dem 30. Lebensjahr ein. Ein Offenbleiben der Epiphysen und Synchondrosen bis ins höhere Alter ist als Ausnahme zu betrachten. Während das Wachstum am Handgelenk bis zum 25. Lebensjahr sein Ende erreicht, findet am Ellenbogengelenk die Beendigung des Wachstums bereits im 18. bis 20. Jahre statt. Am Schultergelenk sind die Verhältnisse ähnlich wie beim Handgelenk. Am Fuß- und Kniegelenk schwindet die Entwicklungsstörung erst im 25. Lebensjahr, während beim Hüftgelenk bereits mit 20—22 Jahren normale Wachstumsverhältnisse eintreten. Die Knochenkerne der Epiphysen und Gelenkgegenden der oberen Extremität erfahren beim Kretinen eine stärkere Hemmung in ihrem Auftreten und Wachstum als diejenigen der

unteren Extremität. Die Wachstumsstörung ist eine regellose und ungesetzmäßige und auch bei verschiedenen Individuen desselben Alters nicht gleich stark. Ungefähr mit 18 Jahren hört die Bildung des osteoiden Gewebes auf und nach dem 20. Jahre kommt nur eine verzögerte Verkalkung von nicht mehr wachstumsfähigem, osteoidem Gewebe vor. Die Ursache des unproportionierten Zwergwuchses der Kretinen wird durch die Resultate der Untersuchungen *E. Birchers* klargelegt. Über eigentümliche Veränderungen am Hüftgelenk wurde bereits berichtet.

Das Kretinenbecken ist allgemein verengt, bald mehr im queren, bald im geraden, bald mehr im schrägen Durchmesser. An den Wachstumsstellen sind offene Fugen oder wulstige oder furchige Markierungen vorfindlich, als Zeichen gestörten Verschlusses. Ich fand häufig offene Symphysenfugen, in einem Falle ein Spaltbecken. An den marginalen Apophysenspangen der Cristae ilei und an der Junctura ischiopubica sind diese Merkmale besonders deutlich ausgeprägt. Der Beckeneingang ist durch die stark querkonkave Schweifung der ventralen Begrenzungslinie der ersten Kreuzbeinflügel, welche sich über das Niveau der Terminallinie kaum erhebt, charakterisiert. Die Neigung des Kreuzbeins gegen die Seitenbeckenknochen ist etwas gesteigert. Das Promontorium steht meist niedrig. Der Terminalwinkel ist groß.

Von Bedeutung sind die histologischen Untersuchungen der Verknöcherungsgrenze durch *Langhans*[108]. Er fand die Richtungszone der Knorpelzellen nicht wesentlich verschmälert. Die Knorpelzellen sind klein und ihr Protoplasmaleib ist spindelförmig auf einen schmalen Saum um den Kern beschränkt. Die Reihenbildung ist mangelhaft und durch breite Septa unterbrochen. Nur in der schmalen Zone der provisorischen Verkalkung finden sich große, helle, blasige Zellen von ungleicher Höhe. Die Markräume der Knochen sind sehr breit und dringen zuweilen bis zur Grenze der Verkalkungszone. Die Knochenbalken sind vielfach unterbrochen und zerfallen. Bei Cachexia thyreopriva waren die Befunde verschieden. Trotzdem hielt *Langhans* an der Identität beider Krankheiten fest. Weiterhin stellte er fest, daß das Knochenmark bei Kretinen in den Epiphysen Fettmark und nur stellenweise, wo die erhaltene Epiphysenscheibe an die Rinde anstößt, zellreiches Mark ist.

Die Haut des Kretinen weist Veränderungen auf, welche von denjenigen bei Myxödem verschieden sind. Die Haut fand ich stets schlaff und welk, das Unterhautzellgewebe fettarm, niemals mucinreich oder sulzig. *v. Wagner*[162] hält die Hautveränderungen beim Myxödem und Kretinismus für identisch. Zusammen mit *Schlagenhaufer*[129] untersuchte er die Haut angeblich kretiner Hunde und fand im Unterhautzellgewebe eine Art schleimiger Substanz, welche auf Grund der eigentümlichen Färbung mit Hämatoxylin als Mucin angesprochen wurde. *Riehl,* welcher Hautstücke derselben Hunde untersuchte, hielt die Veränderungen nicht übereinstimmend mit denjenigen bei menschlicher myxödematöser Haut. Verschiedene Umstände sprechen übrigens dafür, daß die Hunde, deren Haut zur Untersuchung kam, eher myxödematös, kaum aber kretin erkrankt waren. *Drexler*[44] vermißte die geschilderten Hautveränderungen

gleichfalls bei kretinen Hunden. Auch *Bayon*[8] und *Langhans*[108] fanden in der Haut Kretiner kein Mucin.

Die Muskulatur wurde von *Langhans*[108] blaß und eigentümlich verfettet gefunden. Die *Conheim*schen Felder der Primitivbündel waren an Querschnitten infolge starker ödematöser Durchtränkung durch schmale Spalten getrennt. Weder *Bayon*[8] noch ich konnten diesen Befund bestätigen. *Langhans* untersuchte auch die Organe des Muskelsinnes, die Muskelspindeln. Er fand eine hochgradige und vollständige Aufblätterung der Scheide, so daß der centrale Lymphraum völlig in den Spalten zwischen den einzelnen Lamellen aufgeht und die innerste Lamelle das Bündel von Muskeln und Nerven eng umspannt. Die Lamellen haben einen regelmäßigen Verlauf und regelmäßige Abstände, der Querschnitt ähnelt daher einem *Pacini*schen Körperchen. In dem Binnenraum, ebenso wie in den benachbarten Nerven finden sich häufig körnige Ausscheidungen von Mucin, besonders an der Innenfläche des Perineuriums. Das Bindegewebe in der Mitte der Muskelspindel bildet ein fast solides Feld, in welches die Muskeln und Nerven eingebettet sind. Der Querschnitt wird von mehreren umgebenden Fasern scharf abgegrenzt. In einigen Spindeln scheint auch eine homogene, blasse Grundsubstanz vorhanden zu sein. Weitere reichlichere Untersuchungen müßten allerdings sicherstellen, ob die von *Langhans* gefundenen Eigentümlichkeiten für den Kretinismus charakteristisch sind.

Von hervorragendem Interesse sind die Befunde, welche am Gehirn der Kretinen erhoben wurden. Die bisherigen Untersuchungen lassen allerdings einheitliche Veränderungen vermissen. An den Gehirnrinden lassen sich sehr häufig die Folgen chronisch verlaufender Entzündungsprozesse nachweisen. Die verdickte Dura ist mit dem Schädelperiost verwachsen. Pachymeningitische Exsudate sind zuweilen vorhanden. Auch die Pia ist verdickt, getrübt und mit der Gehirnoberfläche verwachsen. Zwischen den arachnoidealen Blättern wird selten seriöses Exsudat vermißt. Hydrocephalus externus ist selten, häufiger dagegen Flüssigkeitsansammlungen in den erweiterten Ventrikelhöhlen, deren Ependym entzündlich verdickt und getrübt ist. Das Gehirn ist bald im ganzen, bald in einzelnen Lappen verkleinert und unentwickelt. Das Gewicht des Gehirns, besonders dasjenige des Kleinhirns, ist gering. Mikrocephalie und Asymmetrien kommen häufig vor. Das Kleinhirn ist nicht nur abnorm klein, sondern auch einfacher gebaut. Auch das Rückenmark weist hohe Grade von Wachstumsstörung auf. Die Gehirnsubstanz ist auffallend derb, insbesondere die weiße Markmasse. Die graue Substanz übertrifft die weiße an Masse, so daß von einer Hypertrophie der ersteren gesprochen werden muß. Die Oberflächenkonfiguration zeigt viele Abnormitäten, so sind die Windungen an Zahl vermindert, flach, niedrig und unregelmäßig. Eine Vermehrung derselben kommt seltener vor. Die Furchen sind vertieft. Auch an den Ganglien finden sich häufig pathologische Veränderungen. Charakteristische Befunde sind jedoch nicht nachzuweisen; die aufgezählten Veränderungen lassen nur auf eine frühzeitige Gehirnerkrankung schließen und finden sich auch bei

angeborenen Gehirnerkrankungen verschiedenster Art. Geringes Resultat ergaben auch die mikroskopischen Untersuchungen der Kretinengehirne. *Weygandt*[167] fand Strukturveränderungen der Nervenzellen, Invasion der Gliazellen, nebst auffallend starkem Hervortreten der Spitzenfortsätze der Nervenzellen. *Bayon*[10] stellte die Bedeutung dieser Befunde nach Untersuchung desselben Gehirns in Abrede und führte dieselben auf senile Veränderungen zurück. In einem anderen Falle fand *Bayon* auffallend infantile Verhältnisse.

Bei einer verhältnismäßig größeren Anzahl von Kretinengehirnen fanden *Zingerle*[138] und ich gleichfalls schwere Veränderungen. Die verdickte und fibrinösen Belag an der inneren Fläche aufweisende Dura war mit dem Schädelknochen verwachsen, die weichen Häute waren getrübt, verdichtet, serös durchtränkt und zum Teil mit der Gehirnrinde verwachsen. Alle Ventrikel waren erweitert und das Ependym verdickt. Das Gehirngewicht war keineswegs niedrig, die Hemisphären häufig verkleinert. Asymmetrien, Verkleinerungen einzelner Lappen, besonders des Stirn- und Scheitellappens, fanden sich oft. Reste entzündlicher Prozesse waren nachweisbar. Die Gehirnsubstanz erschien derb. Das Kleinhirn war verhältnismäßig klein. Die graue Substanz überwog die weiße. Die Furchung und Windungsbildung war hochgradig verändert, die Windungen auffällig schmal oder sehr plump, vermindert oder vermehrt. Typische Windungszüge, z. B. im Stirnlappen, fehlten, oder es fanden sich tiefe, abnorme Furchen, welche neue Windungszüge abgliederten. Die Furchen waren bald seicht, bald sehr tief. Offenbleiben der Fissura Sylvii konnte beobachtet werden.

In einem Falle fand sich Mikrogyrie. Die Ganglien waren abgeplattet, öfter auch kleiner. Es handelte sich somit in den untersuchten Fällen um Entwicklungsstörungen und entzündlich degenerative Prozesse. In einer neuen Untersuchungsreihe fanden sich nur Differenzen in der Anordnung der Windungen und Furchen beider Hemisphären, welche den Rahmen des Typischen nicht überschritten, dagegen fehlten schwere destruktive Veränderungen in Form von alten umschriebenen entzündlichen Herden, Narben oder sonstigen Wachstumsstörungen. Auch schwerere Gefäßveränderungen wurden vermißt. Die histologische Untersuchung ergab Gewebsveränderungen diffuser Natur, welche vorwiegend die Rinde der Hemisphären, in geringerem Grade auch die des Kleinhirns betrafen. Die weiße Substanz der unter der Rinde befindlichen Marklager erschien nicht wesentlich in Mitleidenschaft gezogen. Diese anatomischen Veränderungen können nicht auf einen einheitlichen pathologischen Prozeß zurückgeführt, sondern müssen in zwei Gruppen gesondert werden. In der ersten Gruppe finden sich regressive Verbildungen der Ganglienzellen, u. zw. Formen einfacher Atrophie mit weithin sichtbaren Fortsätzen und dunklem, länglichem Kern ohne deutliche Protoplasmastruktur, weiterhin aber auch in allen Übergängen die verschiedensten Bilder chronischer Degeneration, in deren schwersten Formen nur mehr amorphe Zell- und Kernreste übrig geblieben sind, die einem Häufchen vermehrter Gliakerne anlagern. Stellenweise sind die Zellen stark vermindert und durcheinandergelagert, so daß der

Spitzenfortsatz zuweilen basalwärts gerichtet ist. Diese Veränderungen finden sich verschieden ausgeprägt in allen Windungsgebieten ohne bestimmte Lokalisation. Der Grundtypus der normalen Rindenschichtung ist aber überall ausgebildet. Es mußte daher eine in ihrer Anlage normal entwickelte Rinde von der Erkrankung betroffen worden sein. In der zweiten Gruppe von Veränderungen zeigen die Ganglienzellen das Bild noch nicht zur vollständigen Reife gelangter Elemente. Die Zellen liegen zum Teil noch in Gruppen oder in Längsreihen angeordnet, oft so dicht, daß die Zwischensubstanz völlig zurücktritt, oder sie bilden, wie in embryonalen Gehirnen, eine äußere Wucherungszone. Verhältnismäßig häufig findet man zwei Zellen oft so dicht aneinander gelagert, daß sie als Teilungsprodukte einer Zelle erscheinen. Auch doppelkernige Ganglienzellen sind vorhanden. In der Form und Struktur der Zellen zeigen sich alle möglichen Übergänge von einfachen Körnern und Kernzellen zu reifen Elementen. Spindelförmige und bipolare Formen, birnförmige Zellen mit undeutlichen Protoplasmafortsätzen und mangelhafter Chromatinsubstanz, runde Zellen mit schmalem Protoplasmaleib und großem Kerne, dessen Struktur deutlich hervortritt und welcher oft mehrere kleine Kernkörperchen enthält, kommen vor. In einem Falle wurde ein völliger Mangel reifer Ganglienzellen in der Fissura calcarina nachgewiesen, dagegen waren im Marke diffus verstreute Ganglienzellen erhalten geblieben. In der Kleinhirnrinde beschränkten sich die Veränderungen auf eine unregelmäßige Dichte und Lagerung der *Purkinje*schen Zellen sowie auf teilweises Fehlen der charakteristischen Fortsätze dieser Zellen mit Mangel von Chromatinspindeln. Die Markfaserung der Rinde war überall hochgradig vermindert und rudimentär. Die oberflächlichen Tangentialfasern waren spärlich, der *Kaes-Bechterew*sche Streifen fehlte vollkommen, ebenso war der *Baillarger*sche Streifen und das intraradiäre Flechtwerk viel faserärmer als in normalen Fällen. Die Gliakerne waren vermehrt, der Faserfilz teilweise verdichtet.

Die Veränderungen beschränkten sich somit vorwiegend auf die Ganglienzellen und das Markfasernetz der Rinde und charakterisierten sich in einer Mischung degenerativer Prozesse mit einer ausgesprochenen Entwicklungshemmung von variablem Verhältnis und Intensität. Diese Variabilität der Befunde läßt es begreiflich erscheinen, daß der Vergleich mit den übrigen bisher beschriebenen Kretinengehirnen eine Übereinstimmung vermissen läßt. In allen Fällen war aber die Rinde der Hauptsitz der Veränderungen. Diese Befunde weisen eine große Ähnlichkeit mit den Veränderungen jener Idiotengehirne auf, bei welchen keine äußerlich wahrnehmbaren destruktiven Prozesse vorhanden sind, bei welchen das Wachstum der Rinde nicht vollständig zum Abschluß gekommen ist und sich eine Entwicklungshemmung vorfindet, die sich zeitlich auf die verschiedensten Entwicklungsstadien der Rinde beziehen kann. Diese Idiotieformen unterscheiden sich vom Kretinismus nur dadurch, daß diese Erkrankung auf eine bestimmte, wenn auch noch nicht bekannte Ursache zurückzuführen ist, während bei den übrigen Idiotieformen die eigentliche Ursache der Entwicklungshemmung und Wachstumsstörung im Gehirn eine

verschiedenartige sein kann. Zu erwähnen ist noch, daß das gesamte Acusticussystem mit allen seinen Kernen und Faserbahnen sich vollkommen gut entwickelt fand und keinerlei Schädigung aufwies. In auffälligem Gegensatze stand das Verhalten der Bewegungsfunktionen zu den Befunden an den motorischen Leitungssystemen. Die Pyramidenbahnen waren in ihrem ganzen Verlaufe im Gehirn und in der Medulla oblongata vollkommen intakt, faser- und markreif. Die vorhandenen Bewegungsstörungen müssen daher corticaler Natur sein und auf die von Degenerationsprozessen begleitete Entwicklungshemmung intracorticaler Neurone des motorischen Feldes bezogen werden. *E. Bircher*[21] verweist auf die Analogie der von uns gefundenen Gehirnveränderungen mit den Prozessen an den Knochen, welche sich gleichfalls als Wachstumsstillstand und Degeneration darstellen.

Die Hypophyse ist bei Kretinen nach Untersuchungen von *W. de Coulon*[30] größer und nach *Schönemann*[130] kleiner als normal und weist eine sehr geringe Zahl chromophiler Zellen auf. Die Zellstränge sind schmal und füllen die Maschen des Stromas nicht vollständig aus, so daß auf eine Atrophie dieser Drüse geschlossen wurde. *Falta*[58] bezeichnet die Hypophyse als oft kropfig entartet. In meinen Fällen fand ich die Hypophyse von normaler Größe.

An den peripheren Nerven fand *Th. Langhans*[109] eigentümliche Veränderungen, welche er stärker ausgeprägt in Fällen von Cachexia thyreopriva entdeckt hatte. In den erweiterten Lymphspalten fanden sich ein- und mehrkammerige Blasenzellen, welche als ödematöse Zellen des Endoneuriums anzusehen waren, und außerdem feine, längs und quer verlaufende Fasern. Der schlürfende Gang der Kretinen, die schlotternden Arme und die schwer bewegliche Zunge können nach *Langhans* auf diese Veränderungen der Muskelnerven bezogen werden. Eine Bestätigung haben diese Befunde bisher nicht gefunden.

Größtes Interesse beansprucht die Untersuchung der Schilddrüse Kretiner. Meist ist dieselbe strumös entartet oder atrophiert. Der Kropf kann verschiedene Größe aufweisen und cystisch oder parenchymatös sein. Bei den älteren Sektionsbefunden, welche Leichen betrafen, deren Kretinendiagnose nicht sichergestellt ist, wurde das Fehlen der Schilddrüse betont. Die neuere Literatur zählt bereits eine größere Anzahl von Fällen, welche auch genaue mikroskopische Untersuchungen beibringen. Sowohl *Hanau*[77] als *Langhans*[108] und *de Coulon*[39] finden noch scheinbar funktionsfähiges, kolloidales Gewebe. Dieser überraschende und den herrschenden Ansichten über den Kretinismus widersprechende Befund wird zwar mitgeteilt, aber die nebenbei gefundenen atrophischen Zustände hervorgehoben. War auch die Schilddrüse nicht vollständig zu grunde gegangen, so zeigte sie doch den Charakter der Atrophie.

H. Bircher[27] betonte dagegen bei seinen Untersuchungen, daß neben den degenerierten Teilen der Schilddrüse vollständig normales Gewebe in genügender Quantität vorhanden sei. Auch *S. Getzowa*[68] legt noch Nachdruck auf die unverkennbaren Zeichen der Degeneration und glaubt, daß das noch vorhandene Kolloid bloß als Überrest einer vergangenen Sekretionsperiode auf-

zufassen sei und für die Funktion der Drüse nicht mehr in Betracht komme. Bei Idiotenschilddrüsen fand *Getzowa* die gleichen Veränderungen. In zwei Fällen, welche ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, fand ich ebenfalls anscheinend vollkommen normales Gewebe. In jüngster Zeit untersuchte endlich *E. Bircher*[21] über 30 Schilddrüsen und Strumen von Kretinen und Taubstummen. Er fand neben größeren Partien normalen Gewebes auch degenerative Prozesse von wechselnder Intensität. Bei ausgeprägten Fällen von Kretinismus konnten oft nur geringgradige Veränderungen, bei Kretinoiden dagegen schwere degenerative Prozesse nachgewiesen werden. *E. Bircher* schloß, daß diese Befunde dem Kretinismus nicht eigentümlich sind und sich auch bei gewöhnlichen Kröpfen finden. Jedenfalls kann nunmehr als sicher angenommen werden, daß bei Kretinen noch Schilddrüsengewebe vorhanden ist, welches sich vom normalen Gewebe nicht unterscheidet, und daß aus dem histologischen Bilde eine verminderte Funktion dieser Drüse nicht erschlossen werden kann.

Die Glandulae parathyreoideae waren in einem Falle, welchen ich untersuchte, völlig normal.

Reste der Thymus scheinen beim Kretinismus verhältnismäßig häufig noch in höherem Alter in Form von fetthaltigen Lappen erhalten zu bleiben. Die Atmungsorgane weisen keine charakteristischen Veränderungen auf. Tuberkulose findet sich häufig. Die Circulationsorgane bieten gleichfalls keine besonderen Befunde. Arteriosklerose ist nicht auffallend ausgeprägt. Magenerweiterung und chronische Magen- und Darmkatarrhe sind dagegen häufig. Die Milz erschien mir öfter vergrößert zu sein. Die Harnorgane sind ohne pathologische Eigentümlichkeiten. Den klinischen Befunden entsprechend sind die inneren Geschlechtsorgane wenig entwickelt. *Langhans*[108] fand die Hoden atrophisch und nur in einzelnen Samenkanälchen spärliche Samenfäden. Die Ovarien sind ebenfalls klein und atrophisch.

Pathogenese und Ätiologie.

Die Zahl der Hypothesen über die Entstehungsursache des Kretinismus ist seit der Zeit, in welcher man sich mit dieser Krankheit zu beschäftigen begann, eine äußerst große. *Saint-Lager*[106] konnte bereits im Jahre 1867 42 verschiedene Theorien über die Genese von Kropf und Kretinismus anführen. Der größte Teil dieser Theorien hat nur mehr ein historisches Interesse. So hielt *Ramond de Carbonnières*[33] die Kretinen der Pyrenäen für die Nachkommen der von Chlodwig geschlagenen und nachher heftig verfolgten Westgoten, während *Ackermann*[1] dieselben als eine besondere Menschenabart in den Alpen hinstellte und *Damerow*[41] dieselben mit den Ausartungen der malaiischen Rasse, den Papus und den Affen, verglich. *Fourcault*[66] und *Baillarger*[3] erklärten den Kretinismus als Entwicklungshemmung, während *Rambuteau*[122] das Wesen der Krankheit in einer Atonie und Erschlaffung der Fasern und festen Körperteile suchte. Der Kretinismus wurde bald als der höchste Grad der Rachitis, bald als eine höchst gesteigerte Scrofulosis aufgefaßt. Als

Ursache der Krankheit wurde Rheumatismus, Gicht und Pellagra bezeichnet. *Wilke*[168] brachte den Kretinismus als erster in Zusammenhang mit der Schilddrüse, allerdings nicht im Sinne moderner Anschauung. Nachdem *Fodoré*[64] den Kretinismus als eine „Erbkrankheit" bezeichnet hatte, wurde die Zeugung im Rausche, das Versehen schwangerer Frauen, Dyskrasien der Mutter, Fehler der mütterlichen Geschlechtsorgane, Einwirkung von Gemütsbewegungen, Krankheiten und Traumen während der Schwangerschaft, Consanguinität der Eltern, mangelhafte Rassenkreuzung u. s. w. als Ursachen beschuldigt. Auch die schlechte Erziehung und Lebensweise der Kinder, Beschädigungen des Kopfes wurden als Entstehungsursachen herangezogen. *Malacarne*[113] beschuldigte den fehlerhaften Bau des Schädels, andere wieder eine Mißbildung des Gehirns oder eine fehlerhafte Blutcirculation in demselben als Ursache des Kretinismus. Auch eine krankhafte Beschaffenheit des Blutes wird als Ursache herangezogen. Endlich wird der Kretinismus als eine Krankheit der Seele, von einem anderen Autor als die Folge der Sünde angesehen. Die allmähliche Erkenntnis, daß der Kretinismus immer neben dem Kropf vorkomme, veranlaßte, alle Hypothesen der Kropfursache auf den Kretinismus zu übertragen. Dieselbe Ursache sollte beide Krankheiten erzeugen. Die mildere Form der Krankheit stellte der Kropf, die schwerere der Kretinismus dar oder nach anderer Auffassung sollte der Kropf durch geringere, der Kretinismus durch stärkere Einwirkung derselben Schädlichkeiten entstehen.

Die Tatsache, daß der Kretinismus in den verschiedenen Ländern nur auf bestimmte, umschriebene Gegenden beschränkt bleibt, veranlaßte die Suche nach endemischen Ursachen. Eine Fülle der verschiedensten, einander vielfach widersprechenden Ansichten wurde angeführt. Verschiedene kosmische Einflüsse, verschiedene Nahrungsmittel, beengende oder mangelhafte Kleidung, das Bergsteigen, das Tragen schwerer Lasten auf dem Kopf, sexuelle Ausschweifung, Elend, Not, Schmutz u. s. w. wurden als Ursachen beschuldigt. Die in einer Gegend gefundenen Ursachen paßten jedoch für die andere nicht.

Beachtung verdiente nur die von *H. Bircher*[26] vertretene Bodentheorie. Auf Grund eingehender Untersuchungen sprach *Bircher* die Ansicht aus, daß Kropf und Kretinismus in enger Beziehung zur geologischen Bodenformation stehen. Er behauptete, daß diese Krankheiten nur auf dem marinen Sediment des paläozoischen Zeitalters, der triasischen Periode und der Tertiärzeit vorkommen und auf dem krystallinischen Urgebirge, der Jura- und Kreideformation völlig fehlen. Dieser Ansicht trat jedoch *Hirsch*[81] entgegen, welcher an der Hand einer tabellarischen Übersicht der Verbreitungsgebiete des Kropfes und des Kretinismus nachwies, daß beide Krankheiten auf den verschiedenen Formationen vorkommen. Als neuer Verfechter der Bodentheorie bekannte sich *Eugen Bircher*[11]. Derselbe behauptete, daß die Ansicht von *Hirsch*, daß der Kropf auf allen geologischen Formationen vorkomme, auf unsicheres Material und ungenügende Untersuchung gegründet sei. Insbesondere bilden die Alpen geologisch ein außerordentlich kompliziertes Bild in ihrem Aufbau. „Ihre tektonischen Verhältnisse sind durch Verwerfungen,

Senkungen derart eigenartige und die diversen Formationen sind so durcheinandergekantet, daß daraus lokale Endemien sich leicht erklären lassen. Vereinzelte Fälle von Kretinismus, welche auf nicht marinen Formationen vorkommen, erklären sich leicht aus den vielfach komplizierten und oft noch nicht völlig geklärten geologischen Verhältnissen. Insbesondere für die außereuropäischen Länder sind die Angaben über das Vorkommen von Kretinismus äußerst unstichhältig, ebenso aber auch die wenigsten Länder geologisch genügend erforscht, so daß diesbezügliche Urteile nicht beweiskräftig sein können." Für seine Anschauung erbringt *E. Bircher* zahlreiche neue Belege, welche sich vorwiegend auf die Schweizer Verhältnisse beziehen. Zur Unterstützung werden auch die Untersuchungen von *Johannessen*[87] in Norwegen herangezogen. Dieser fand, daß Kropf und Silur in gegenseitiger Beziehung stehen und daß fast 97% der Kropfigen ihre Heimat auf Silur oder Devon und nur 3% auf anderen Formationen haben. Dieses Ergebnis hat besondere Bedeutung, weil die geologischen Verhältnisse in Norwegen viel einfacher und klarer liegen als bei dem komplizierten Bau des kontinentalen Hochgebirges. In neuerer Zeit haben wiederum *Schittenhelm* und *Weichhardt*[127] für Bayern, *Hesse*[80] für Sachsen und *Taussig*[150] für Bosnien nachzuweisen versucht, daß die geologischen Verhältnisse in den endemischen Gebieten den Annahmen *Birchers* nicht vollkommen entsprechen.

Mit der Bodentheorie steht die Trinkwassertheorie in enger Verwandtschaft. Das Wasser laugt die Bestandteile des Bodens, durch welchen es fließt, aus und übermittelt dieselben beim Genuß des Wassers dem Organismus. Anfangs wurden die verschiedenartigsten mineralischen Bestandteile der Wässer als Kropf und Kretinismus erzeugend beschuldigt, doch konnte trotz vielfacher Untersuchungen kein Beweis erbracht werden. Frühzeitig wurde schon auf den Gehalt von Jod im Wasser die Aufmerksamkeit gerichtet. *Baumanns* Entdeckung, daß Jod ein konstanter Bestandteil der Schilddrüse ist, veranlaßte begreiflicherweise die Vermutung, daß vielleicht dieses Element eine Rolle in der Ätiologie des Kropfes und Kretinismus spiele. Die bisherigen Untersuchungen ergaben jedoch kein eindeutiges Resultat. Weder Reichtum noch Armut des Wassers an Jod scheint von Bedeutung zu sein.

Uralt ist der Glaube des Volkes in den Gegenden der Endemie an „Kropfbrunnen", deren Wasser nach längerem Genusse kropferzeugend wirken soll. Während einzelne Forscher das Vorhandensein solcher Brunnen bestätigen, verneinen andere energisch das Vorkommen derselben. *v. Wagner*[162] berichtet, daß er zwar Kropfbrunnen erfragte, doch nur entfernt Wohnende wußten von denselben, während die an Ort und Stelle Wohnenden keine Kenntnis von denselben hatten oder auch völlig kropffrei waren. Neuestens liegt eine einwandfreie Mitteilung von *Breitner*[30] über einen Kropfbrunnen in Trautmannsdorf in Niederösterreich vor. Eine neunköpfige Familie wurde durch Genuß dieses Wassers kropfig und auch Tierversuche fielen positiv aus. *Schittenhelm* und *Weichhardt*[128] berichten über Kropfteiche, deren Fische sämtlich mit Kropf behaftet sind. In vielen Berichten wird auch erwähnt, daß Kropf und Kretinis-

mus in einem Orte verschwanden, sobald die Bewohner das Wasser einer anderen Quelle, welche zugeleitet wurde, tranken. *v. Wagner* meint, daß auch solche Angaben mit Zurückhaltung beurteilt werden müssen, da in verseuchten Bezirken Kropf und Kretinismus scheinbar ohne Zutun bedeutend abnehmen. *Hirsch*[81], *H. Bircher*[26], *Kocher*[92] u. a. m. berichten über zahlreiche diesbezügliche Fälle, welche beweiskräftig sind. Die Gemeinde Bozel in der Tarantasie zählte außerordentlich viele Kröpfige und Kretins unter seinen Bewohnern, während die nahe gelegene, aber durch ein Tal getrennte Ortschaft St. Bon fast völlig von den genannten Krankheiten verschont war. Als das Trinkwasser von St. Bon nach Bozel geleitet wurde, verschwand in letzterem Orte die Endemie fast vollständig. *E. Bircher*[11] setzte neuestens die von seinem Vater begonnenen Forschungen über die Kropfendemie im Dorfe Rupperswil im Kanton Aargau fort und berichtet nunmehr über die glänzenden Resultate in diesem von Kropf und Kretinismus schwer heimgesuchten Orte nach Ersetzen der Molassequelle durch eine reine Juraquelle. Die Endemie verschwand völlig, denn als im Jahre 1885, wenige Tage nach der Eröffnung der neuen Wasserleitung, noch bei 59% der Schuljugend Kropf festgestellt werden konnte, fanden sich 1907 nur mehr 2·5% kropfige Kinder, und diese wenigen waren aus Kropfgegenden eingewandert oder waren Insassen eines Hauses, welche das Wasser eines alten Brunnens benützten. Als zwei Jahre später dieses Haus an die neue Wasserleitung angeschlossen wurde, verminderte sich die Zahl der Kröpfe auch hier. Ein weiteres Beispiel liefert das Dorf Asp im Bezirk Aarau, welches im Jahre 1883 unter der Schuljugend 34% Kropf, 8% Kretine und 15% Taubstumme zählte. Im Jahre 1907 wurde eine neue Wasserversorgung eingeleitet, welche anfänglich nur einem Teile des Ortes, dem Oberdorf, zu gute kam. Schon nach 3 Jahren waren im Oberdorf nur mehr 6·4% Kropfige, darunter 5% Jugendliche, dagegen im Unterdorf, welches an die neue Wasserleitung nicht angeschlossen war, 38% Kropfige, darunter 66% Kinder. Ähnliche Beobachtungen aus neuerer Zeit konnten auch in den Dörfern Wiesen, Igis und Zernetz im Kanton Graubünden gemacht werden. Endlich konnten auch Belege erbracht werden, daß Bewohner von Endemiebezirken kropffrei blieben, wenn sie Regenwasser tranken. Die Entstehung von Kropf und Kretinismus scheint somit vom Trinkwasser abhängig zu sein. Der Versuch, mit kropferzeugendem Wasser auch in kropffreier Gegend die Krankheit hervorzurufen, lag nahe. Diesbezügliche Versuche an Hunden wurden von *Klebs*[91], *Lustig*[111], *Grassi* und *Munaron*[71], *H. Bircher*[26], *Schlagenhaufer* und *v. Wagner*[129] mit völlig negativem Erfolg unternommen. Auch die Fütterung mit Erdreich und Straßenkot aus Kropfgegenden ergaben kein Resultat.

Da, wie bereits erwähnt, die chemischen Bestandteile des Wassers die Krankheiten nicht hervorriefen, wurde angenommen, daß Mikroorganismen die Ursache sein müßten. Diese Annahme führte zur Aufstellung der Infektionstheorie des Kropfes und des Kretinismus. Bereits *Klebs*[91] glaubte in Salzburger Kropfquellen ein lebendes Agens entdeckt zu haben. Er fand in diesem Wasser zahlreiche kurze bewegliche Stäbchen, welche er Navicula

nannte und welche er auch in der Alveolenflüssigkeit eines rasch gewachsenen Kropfes nachweisen konnte. *H. Bircher*[26] berichtete über eine Diatomea, Eucyonema, welche in den Kropfwässern auffallend häufig vorkommt. Ähnliche Befunde erhob endlich in neuester Zeit *Johannssen*[87] in den Kropfquellen Norwegens. Seine Tierversuche schlugen fehl, auch wurde der angebliche Erreger des Kropfes und Kretinismus von keiner anderen Seite bestätigt.

v. Kutschera[97] hält Kropf und Kretinismus für Infektionskrankheiten, welche durch Kontakt übertragen werden können, und vergleicht sie mit Typhus und Ruhr. Er spricht von Kretinismusepidemien und verwirft die Annahme, daß beide Krankheiten an bestimmte Örtlichkeiten gebunden sind. Der Kretinismus haftet nicht an dem Boden oder der Gegend, sondern am Hause oder der Wohnung, sowie an dem Hausrat. Er bezieht sich hierbei auch auf eine Beobachtung, welche er in den sog. Tostenhuben in Sirnitz (Kärnten) machen konnte. Die Bewohner derselben waren stets Kretine. Seit die Huben nach einem Brande neu aufgebaut wurden, verschwand Kropf und Kretinismus in denselben. Eine persönliche Disposition soll auch eine Rolle spielen, dieselbe ist beim Säugling am stärksten und nimmt mit zunehmendem Alter rasch ab. Sie wird durch alle Einflüsse erhöht, welche den Organismus schwächen, also Erkrankungen aller Art, Alkoholgenuß, einseitige und mangelhafte Ernährung, Elend, Armut und Schmutz, feuchte und dumpfe Wohnungen u. s. w. Die Disposition ist auch bei Ortsfremden größer als bei Einheimischen. Als allmähliche Ausbildung einer erworbenen Immunität ist es anzusehen, daß in einer Familie die erstgeborenen Kinder am schwersten vom Kretinismus heimgesucht werden, während die Intensität der Erkrankung bei den folgenden Geschwistern sich immer mehr abschwächt. *v. Kutschera* leugnet zwar die Heredität nicht, betrachtet sie jedoch für untergeordnet. Der Kretinismus häuft sich deshalb in Familien, weil in denselben die Vorbedingungen eines häufigen längeren und intimeren Beisammenseins gegeben sind. Er meint auch, daß die Kinder kretiner Mütter gar nicht in eine kropf- oder kretinenfreie Umgebung zu kommen brauchen, um normal zu bleiben, sondern nur in ein kropf- und kretinenfreies Nachbarhaus. *v. Kutschera*[101] gründete seine Ansicht nur auf lokale Erhebungen in den kretinenreichen österreichischen Alpenländern und auf anamnestische Angaben. Wer je solche Angaben von der Umgebung Kretiner zu erlangen versuchte, kann ermessen, wie unsicher und unzuverlässig dieselben sind, umsomehr als die Umgebung vielfach auch Zeichen kretiner Degeneration aufweist. Als Beweis für die Kontaktinfektion wird auch angeführt, daß ein junger Hund, welcher im Bette einer Halbkretinen aufgezogen wurde, nach einigen Monaten Merkmale des Kretinismus darbot. Die Annahme, daß der Kretinismus durch Kontakt übertragbar sei, entbehrt jedenfalls bisher noch jeder gesicherten Grundlage. Nie wurde noch erhoben, daß ein Kretin die Krankheit in einer kretinenfreien Gegend weiterverbreitet hätte. In der Siechenanstalt Knittelfeld (Obersteiermark) sind seit Jahrzehnten Kretine jeden Alters und aller Grade untergebracht. Sie sind hier in ununterbrochenem Kontakt mit nichtkretinösen Kindern. Ein Übergreifen der Krankheit wurde trotzdem nie

bemerkt. Die in den letzten Jahrzehnten nachweisbare erhebliche Abnahme der Zahl der Kretinen in Steiermark bezieht *v. Kutschera* auf die Internierung der Kretinen in Siechenhäusern, Taubstummenanstalten und ähnlichen Wohltätigkeitsinstituten. Die angeblich infektiösen Kretinen werden dadurch für die übrige Bevölkerung unschädlich. *v. Kutschera* bringt den Kretinismus in Antagonismus mit der Tuberkulose. Bezirke, in welchen sich Kretinismus ausbreitet, werden ärmer an Tuberkulose und umgekehrt. Als energischer Gegner der Wasserätiologie des Kretinismus verweist *v. Kutschera* auf die von ihm in einigen Endemiegebieten erhobene ungleiche Verbreitung der Krankheit, welche sich keineswegs an gemeinsame Wasserversorgung hält. Auch verliert sich die Endemie in verseuchten Gegenden zuweilen ohne Zuleitung gesünderen Wassers.

Von der größten Bedeutung für die Ätiologie des Kropfes und des Kretinismus sind die Versuche *E. Birchers*[16]. Da die bakteriologischen Untersuchungen kein Resultat ergaben, kam er auf die Vermutung, daß die Entstehung des Kropfes auf einer toxischen Reaktion beruhen könne. Durch drei Jahre tränkte er Hunde, weiße Ratten und Affen mit dem kropferzeugenden Wasser der Rupperswiler Quelle. Bei einem großen Teil der Tiere entstanden Kröpfe. Filtrierte man das Wasser durch ein *Berkefeld*-Filter, so änderte sich das Versuchsergebnis nicht. Bei Verfütterung der Filterrückstände blieben die Tiere im Wachstum wesentlich zurück und die Epiphysenverknöcherung verzögerte sich bedeutend gegenüber den Kontrolltieren, auch trat nach längerer Zeit eine mäßige Vergrößerung der Schilddrüse auf. Das dialysierte oder gekochte Wasser verlor die kropferzeugende Eigenschaft. Durch Auslaugen des Gesteins einer Quelle, deren Wasser Kropf hervorrief, konnten keine positiven Resultate erhalten werden. Dagegen schien es möglich zu sein, ein Kropfwasser durch Filtration im kropffreien Gestein für einige Zeit unschädlich zu machen. Erst nach Verlängerung der Versuchsdauer auf 9—12 Monate stellte sich, trotz des immunen Gesteins als Filter, doch Kropfbildung ein. Histologisch fand sich eine typische allgemeine diffuse Hypertrophie und auch knotige Struma. Daneben zeigten sich zahlreiche schlauchförmige Bildungen, welche jenen ähnelten, die von *Hitzig* und *Michaud* als die ersten Anfänge eines Kropfes gedeutet worden waren. Die vorgefundenen Veränderungen glichen jenen, welche *S. Getzowa*[68] für die Kretinenschilddrüse und *de Quervain* für toxische Thyreoiditis beschrieben hatten. Stellt das kropferzeugende Agens wirklich ein Toxin dar, dann ist auch die toxische Thyreoiditis erklärlich. Finden die interessanten Versuche von *E. Bircher* noch weitere Bestätigung, dann gebührt demselben das große Verdienst, die lang umstrittene Frage der Ätiologie des Kropfes und Kretinismus wesentlich gefördert zu haben.

Die Erkenntnis, daß der Kropf zwar ein häufiges, aber kein notwendiges Begleitsymptom des Kretinismus ist und die Ähnlichkeit des Kretinismus mit den inzwischen bekannt gewordenen Myxödemformen sowie die Folgeerscheinungen der totalen Schilddrüsenexstirpation bei Tieren zeitigte die Annahme, daß der Kretinismus eine Athyreose sei. Es entstand die Schilddrüsen-

theorie des Kretinismus. Nicht der Kropf, sondern die durch denselben oder durch anderweitigen Verlust der Drüsentätigkeit hervorgerufene Funktionslosigkeit der Thyreoidea sollte die Ursache des Kretinismus sein. Als Beweis für diese Annahme wurden die Versuche von *Horsley, Eiselsberg, Hofmeister* u. a. m., bei Tieren durch Exstirpation der Schilddrüse Kretinismus zu erzeugen, herangezogen. Auch die angebliche Heilung des Kretinismus durch Schilddrüsenmedikation diente als Bestätigung. Eine ganze Reihe von Erkrankungen wurde auf die Schilddrüse zurückgeführt und in ein System gebracht. Die Überfunktion der Schilddrüse sollte den Morbus Basedowii und das thyreotoxische Kropfherz erzeugen, während die mangelhafte oder fehlende Sekretion dieser Drüse als die Ursache des Myxödems, des sporadischen und endemischen Kretinismus angesehen wurde. Von der Hyperthyreoidose sollte zur Hypo- und Athyreoidose eine ununterbrochene Kette laufen, der eine kontinuierliche Reihe von Erkrankungen entspricht. Dieses System zu durchbrechen, war nicht leicht, denn es war bequem. Allmählich ist die Wandlung doch erfolgt und selbst *Kocher*[92] und *v. Wagner*[162] bezeichnen den Kretinismus nicht mehr als Athyreose, sondern vorsichtigerweise nur mehr als Hypothyreose. Bereits *H. Bircher*[26] vertrat die Ansicht, daß die endemische Schädlichkeit eine Erkrankung des ganzen Körpers, besonders des Gehirns, hervorruft und die Erkrankung der Schilddrüse nur eine Teilerscheinung des ganzen Krankheitsbildes ist. Die gleichzeitig miterkrankte Schilddrüse zeitigt erst jene Symptome des Kretinismus, welche denselben den auf Athyreose beruhenden Krankheiten ähnlich machen. Dieser Ansicht schloß sich auch *Ewald*[53] an. Die Arbeiten von *Dieterle*[47], *E. Bircher*[21] und *Scholz*[134] stützten diese Ansicht wesentlich.

Daß der Kretinismus keine einfache Athyreose ist, ergibt bereits die histologische Untersuchung der Schilddrüse, welche immer noch normales Gewebe, soweit eine derartige Beurteilung berechtigt ist, enthält. *E. Bircher*[21] konnte auch bei 6 Kretinen ausgesprochene Kropfherzerscheinungen nachweisen. Bei zwei ausgesprochenen Kretinen, welchen die ganze Schilddrüse operativ entfernt worden war, entwickelte sich typische Cachexia strumipriva, ein Beweis, daß funktionsfähiges Gewebe noch vorhanden war (*H. Bircher*[26]). Die experimentelle Thyreoaplasie liefert einen Symptomenkomplex, welcher nur in gewisser Beziehung demjenigen des Kretinismus ähnelt. Der vollständige Verlust der Schilddrüse erzeugt beim Tier und beim Menschen stets das gleiche Bild, während der Kretinismus sowohl in psychischer als auch somatischer Hinsicht der verschiedensten Kombinationen fähig ist. So konnte auch mit Recht darauf verwiesen werden, daß die aus verschiedensten Ländern stammenden Myxödemkranken einander viel mehr ähneln als selbst Kretins derselben Familie.

E. Bircher[21] verweist auch mit Recht darauf, daß sowohl bei der Schilddrüsenexstirpation beim Tiere als auch bei Cachexia strumipriva (operativa) des Menschen der Ausfall der Schilddrüsenfunktion stets ein gleiches, u. zw. dem ausgesprochenen Kretinismus ähnliches Bild zeigte. Niemals gelang es, jene leichten kretinoiden Zustände hervorzurufen, welche den allmählichen Übergang vom Gesunden zum schweren Kretinismus bilden. Ebenso war es

unmöglich, eine der verschiedenen kretinen Typen (körperliche Mißbildung bei normaler Psyche oder umgekehrt oder einfache Taubstummheit) darzustellen. Der Krankheitsverlauf aller Formen des Myxödems ist gewöhnlich ein progredienter und zum frühen Tode führend, beim Kretinismus bleibt aber die Krankheit stationär und die Kranken erreichen häufig ein hohes Alter. Weder bei Myxödem, noch bei Thyreoidektomie konnten selbst nach längerem Bestande und bei jugendlichen Individuen cerebrale Schädigungen gefunden werden, welche jenen beim Kretinismus beschriebenen entsprachen. Die Gehirnschädigungen beim Kretinismus können daher auch nicht auf eine Minderfunktion der Schilddrüse bezogen werden. Die Wachstumsstörung, bzw. der Skeletbau charakterisiert sich beim Kretinismus, wie bereits früher beschrieben, und unterscheidet sich auch strenge vom Myxödem. Die Untersuchungen von *Siebenmann*[141] ergaben weiterhin, daß bei Thyreoaplasie keine Hörstörungen vorkommen müssen und selbst mit angeborener Athyreosis kein höherer Grad von Schwerhörigkeit verbunden sein muß. *Siebenmann* leugnet daher die „dysthyre Schwerhörigkeit“ und findet tiefgreifende Unterschiede zwischen der Schwerhörigkeit der Kretinen und den Ohrbefunden bei Thyreoaplasie. Er bezieht die Schwerhörigkeit oder Taubheit der Kretinen auf überstandene meningitische Erkrankungen. Auch *Denker*[43] und *Dieterle*[46] verneinen auf Grund ihrer Untersuchungen einen Einfluß der Schilddrüse auf das Gehörorgan. Der Stoffwechsel der Kretinen unterscheidet sich gleichfalls von demjenigen schilddrüsenloser Individuen. Als schwerwiegender Beweis für die hypothyreogene Theorie des Kretinismus führten einige Forscher, insbesondere *v. Wagner*[157] die angeblich glänzenden Erfolge der Schilddrüsentherapie an. Wie später noch ausführlich berichtet wird, sind diese therapeutischen Resultate aber keineswegs befriedigend. Die Kretinen reagieren auf Schilddrüsendarreichung anders als schilddrüsenlose Individuen. Die Theorie der Athyreose oder Hypothyreose des Kretinismus hat somit durch die neueren Untersuchungen an Beweiskraft verloren. Selbst ihr eifrigster Verfechter *v. Wagner*[162] tritt in seiner jüngsten Arbeit behutsam den Rückzug an und gibt ihre Schwächen zu. Er deutet an, daß besser als eine quantitative Herabsetzung eine qualitative Änderung der Schilddrüsenfunktion den Kretinismus erklären könnte.

Trotzdem kann nicht geleugnet werden, daß die Schilddrüse bei Kretinismus eine Rolle spielt, doch scheint der Kretinismus dem Kropf, bzw. der mangelnden oder herabgeminderten Funktion der Schilddrüse nicht subordiniert, sondern eher koordiniert zu sein. Die Theorie von *H. Bircher*[26] kommt daher wieder zu Ehren. *E. Bircher*[21] hält Kretinismus und Struma für parallel verlaufende pathologische Prozesse. Er nimmt ein kretinogenes Miasma an, welches Wachstum und Gehirn direkt schädigt und ein strumigenes Toxin produziert.

Kretinismus tritt endemisch auf, vergesellschaftet mit Kropf, Taubstummheit und Idiotie. Es ist deshalb naheliegend, alle diese Erkrankungen auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen. Die Annahme eines Contagium vivum ist nicht auszuschließen. Deutlich kennzeichnet sich in den endemischen

Gegenden eine Degeneration beinahe der ganzen Bevölkerung. Der Übergang zwischen Kretinen und Gesunden ist so allmählich, daß es schwer wird, eine Grenze zu ziehen und den Gesunden vom bereits Erkrankten zu sondern. Die Erblichkeit, bzw. eine gewisse erblich übertragbare Disposition käme somit auch in Betracht. Es wurde darauf hingewiesen, daß in der Familie Kretiner, insbesondere bei den Eltern, Kropf und kretine Degeneration häufiger zu finden sind als bei Nichtkretinen. Ein Beweis für erbliche Übertragung des Kretinismus kann diese Beobachtung jedoch nicht sein, weil bei Familien, welche an ihrem Heim durch Generationen festhalten, die Entstehungsursachen der Krankheit, welche an der Örtlichkeit haften, gleichbleiben. Nicht zu selten finden sich in Kretinenfamilien auch völlig normale Kinder. Die Nachkommen von aus kropffreien in endemischen Gegenden Eingewanderten erkranken zuweilen an Kropf und Kretinismus. Von erblicher Übertragung kann in diesen Fällen keine Rede sein. Da die Bevölkerung der Kretinengegenden sehr bodenständig ist und Auswanderung sehr selten vorkommt, ist über das Schicksal von Kindern kropfiger Eltern, welche in kropffreien Ländern geboren und aufgezogen wurden, wenig bekannt.

Wie aus obigen Darstellungen ersichtlich, ist die Pathogenese und Ätiologie des Kretinismus noch keinesfalls völlig geklärt und viele Fragen bedürfen noch der Beantwortung. Das intensive Interesse, welches diese Krankheit in der jüngsten Zeit gefunden, ein reger, allerdings zuweilen heftiger Meinungsaustausch haben wesentliche Errungenschaften der Kenntnisse auf diesem Gebiete gezeitigt. Trotzdem ist eine schärfere Umgrenzung des Krankheitsbegriffes ohne hypothetische Annahme noch immer nicht möglich. Der Kretinismus ist eine auf bisher nicht sicher bekannter Ursache beruhende und mit cerebralen Schädigungen und Hörstörungen gepaarte strumöse Entartung der Bewohner gewisser Gegenden.

Diagnose.

In den meisten Fällen ist die Diagnose leicht, umsomehr, als der echte Kretinismus nicht vereinzelt, sondern gehäuft und nur in gewissen, zumeist bekannten Landstrichen vorkommt. Kropf, Taubstummheit, Idiotie und eine eigentümliche körperliche Mißbildung vereinigen sich in diesen Gegenden zu einem Symptomenkomplex, welcher, in wechselnder Intensität ausgeprägt, für einen Großteil der Bevölkerung charakteristisch wird. Da jedoch weder der Kropf, noch die geistige Minderwertigkeit, noch die Hörstörung, wie bereits früher erwähnt, in jedem Falle vorhanden sein müssen, so bleibt für die Diagnose vorwiegend der charakteristische Habitus entscheidend. Der Übergang vom Gesunden zum Kranken ist jedoch so allmählich, die Grenze so schwer zu ziehen, daß es subjektiver Anschauung überlassen bleiben muß, in einzelnen leichten Fällen die Entscheidung herbeizuführen. Oft verraten nur eine etwas tiefer liegende Nasenwurzel, breitere Nasenflügel, ein blödes Lächeln, ein plumper Gang oder ungeschickte Bewegungen leichte Grade von Kretinismus.

Unsicher, jedenfalls sehr schwierig, ist die Diagnose in den ersten Lebensjahren. Während *Cerletti* und *Perusini*[36], wie früher berichtet, auf die Beschaffenheit der Weichteile und der Gesichtsfarbe großes Gewicht legen, betont *v. Wagner*[162] die Makroglossie und den angeborenen Kropf. Die Wachstumsstörung ist in den ersten Lebensjahren und besonders im Säuglingsalter nicht verwertbar, weil der Unterschied der Körperlänge nicht groß genug ist. Die Sattelnase ist nur in ausgesprochenen Fällen maßgebend, weil auch bei normalen Neugeborenen eine Abflachung und Eingezogenheit der Nasenwurzel meist zu finden ist und auch bei anderen Erkrankungen vorkommt. Die Weichteilschwellung tritt erst später auf und die Gesichtsblässe ist allein nicht verwertbar. Die Schwierigkeit der Diagnose in der ersten Lebenszeit wird auch von *v. Wagner* zugegeben. Je deutlicher die Hemmungen der geistigen und körperlichen Entwicklung werden, je ausgeprägter die Physiognomie und die übrigen Symptome werden, desto leichter wird die Diagnose. Innerhalb der endemischen Bezirke wird die Diagnose bei Erwachsenen zumeist keine Schwierigkeiten bereiten. In kropffreien Territorien wird bei vorhandenen charakteristischen Symptomen die Abstammung des Individuums aus einem kretinistisch durchseuchten Lande entscheidend sein.

Differentialdiagnostisch kämen gegenbenenfalls die verschiedenen Formen des Zwergwuchses, der Idiotie und des Hypothyreoidismus in Frage. Die echte Mikrosomie und fast alle Fälle von Infantilismus können leicht ausgeschieden werden, da in diesen Fällen der Körperbau kleiner, aber proportioniert bleibt, während die Kretinen durch den unproportionierten Körperbau, die Physiognomie, die Hautbeschaffenheit und eventuell auch durch Kropf, Hörstörungen und psychische Minderwertigkeit charakterisiert werden. In endemischen Gegenden sind nichtkretine Zwerge selten. Rachitische Zwerge, besonders wenn sie schwachsinnig sind, bedürfen einer vorsichtigen Beurteilung. Rachitis zeichnet sich zwar durch Knochenverkrümmungen aus, während sich solche bei Kretinismus nicht immer finden. Rachitis kommt jedoch nicht allzu selten in Kretinengegenden vor, speziell in der Steiermark. Ich fand hier öfter Kretine mit mehr oder minder deutlich ausgeprägtem rachitischen Knochenbau. Der rachitische Kretin zeigt aber immer charakteristische Merkmale der kretinischen Physiognomie, zuweilen auch noch andere Symptome des Kretinismus. Die fötale Rachitis (Mikromelie, Chondrodystrophia foetalis *Kaufmann*) wurde lange Jahre auch von Kretinenforschern dem Kretinismus zugezählt. Eine bedauerliche Verwirrung war die Folge. Die Krankheit ist verhältnismäßig selten und kommt meist nur in kretinenfreien Ländern vor. Der relativ lange Rumpf und die auffallend kurzen, gedrungenen Gliedmaßen, die dünne, fettarme Haut und die ungestörte Intelligenz der Mikromelen sind Eigentümlichkeiten, welche bei genügender Aufmerksamkeit eine falsche Diagnose verhindern. Von besonderer Bedeutung für die differentialdiagnostische Scheidung des Kretinismus von allen Formen des Zwergwuchses ist die radiologische Untersuchung. Die Unterschiede in Knochenbau wurden, wie bereits

berichtet, von *Dieterle*[46] und *E. Bircher*[18] genau erhoben und lassen sich am Röntgenbilde scharf auseinanderhalten.

Die Trennung des Kretinismus vom Idiotismus ist zumeist gleichfalls nicht schwer. Bei der Idiotie liegt der Schwerpunkt der Affektion auf Seite des psychischen Defektes, während die körperliche Entwicklung kaum Schaden leidet. Bei frühzeitiger Erkrankung des Gehirns kann allerdings eine körperliche Entwicklungshemmung eintreten, der charakteristische Habitus des Kretinen wird aber immer fehlen. Die Beantwortung der Frage, ob das Individuum aus einem kropffreien Lande oder aus einer Kropfgegend stammt, wird auch in diesem Falle entscheidend sein. Aufklärend wird endlich die Röntgenuntersuchung wirken. Die Persistenz der Knorpelfugen und verspätetes Auftreten der Epiphysenkerne spricht für Kretinismus. *Bayon*[8] beansprucht für die Diagnose des Kretinismus das Vorhandensein von Anämie, niederen Hämoglobingehalt, verminderte Zahl der Erythrocyten, relativ vermehrte Zahl der Leukocyten, keine oder äußerst dürftige Schweißsekretion (Trockenheit der Haut) und niedere Temperatur. Als charakteristisch und für diagnostische Erwägungen maßgebend, können diese Symptome jedoch nicht angesehen werden. In Kretinengegenden bereitet die scharfe Trennung des Kretinismus von der Idiotie zuweilen Schwierigkeiten. Es wurde bereits hervorgehoben, daß im Epidemiebereich neben dem ausgeprägten Kretinismus auch Taubstummheit, Kropf und Idiotie gehäuft vorkommt und diese auf eine gemeinsame Krankheitsursache bezogen werden. Auf keinen Fall dürfen dem Kretinismus jene Formen der Idiotie zugezählt werden, welche auf einer primären Hirnerkrankung beruhen. Erfolgt die Erkrankung des Gehirns in späteren Lebensjahren, dann ist eine Verwechslung kaum zu befürchten, auch dann nicht, wenn ein Kropf vorhanden ist. Letzterer kann entweder vor der Gehirnerkrankung vorhanden gewesen sein oder sich später hinzugesellt haben. Sobald die Gehirnerkrankung in die früheste Lebenszeit fällt, können auch körperliche Entwicklungshemmungen hinzutreten. In diesen Fällen ist die Diagnose vielfach zweifelhaft, wenn nicht der Habitus eine Entscheidung zuläßt. Vielleicht könnte die Röntgenuntersuchung eine schärfere Beurteilung des Falles ermöglichen. Epileptische Anfälle, Chorea und Athetose, Strabismus und Nystagmus, Krämpfe und Lähmungen finden sich bei Idiotie häufig, sie fehlen jedoch auch bei Kretinismus nicht. Ebenso verhält es sich mit Degenerationszeichen. Die Kretinen sind gewöhnlich torpid und gleichen somit den apathischen Formen der Idiotie. Kurzdauernde Erregungszustände können in seltenen Fällen auch bei Kretinen beobachtet werden und schließen die Diagnose Kretinismus nicht aus. Wie ersichtlich, stößt die Scheidung der Idiotie vom Kretinismus in einem kleinen Teil von Fällen auf große Schwierigkeiten und hängt von subjektiven Ansichten ab.

Die Differentialdiagnose zwischen Kretinismus und Mongolismus verursacht selten Verlegenheit. Mongoloide finden sich in Kretinengegenden äußerst selten und sind durch ihren Gesichtsausdruck genügend gekennzeichnet. Der Kretin ist gewöhnlich kleiner als der gleichaltrige Mongoloide

und ist apathisch. Der Mongoloide ist dagegen heiter, lebhaft, grimassierend. Im Röntgenbild kann man beim Kretinismus die ungleichmäßig vergrößerte Knochenbildung stets nachweisen, während sie beim Mongoloiden zumeist fehlt. Das fettreiche Unterhautzellgewebe der Mongoloiden kann eher mit myxödematösen Hautschwellungen verwechselt werden, doch findet sich keine Ähnlichkeit mit der Haut der Kretinen. Ein vorhandener Kropf spricht stets für Kretinismus.

Die Trennung des Kretinismus vom Myxödem der Erwachsenen begegnet selten Schwierigkeiten. Beim idiopathischen und postoperativen Myxödem leidet die körperliche Entwicklung nicht mehr. Die Anamnese stützt bereits die Diagnose, da die Erkrankung oder die Operation auf eine spätere Lebensperiode hinweist. Die radiologische Untersuchung des Skelets ergibt weitere Anhaltspunkte. Die Beschaffenheit der Haut beim Myxödem ist von derjenigen beim Kretinismus verschieden. Der Kretin erscheint dem Gesichtsausdruck nach in jungen Jahren älter, der Myxödematöse in späteren Jahren jünger. Ungleich schwieriger ist die Differentialdiagnose dieser Krankheiten im Kindesalter. Sowohl beim Kretinismus als auch beim congenitalen Myxödem kann die Diagnose erst mit Sicherheit gestellt werden, wenn der Mangel körperlicher und geistiger Entwicklung deutlich wird. Die Ähnlichkeit beider Krankheitsbilder ist groß. Aus diesem Grunde wurde das Myxödem auch sporadischer Kretinismus genannt. Bedauerlicherweise machten viele Autoren wenig Unterschied zwischen diesen Krankheiten und richteten damit große Verwirrung an. Die Trennung ist jedoch nicht schwer, wenn die Herkunft des kranken Kindes bekannt ist. Der echte Kretinismus kommt eben nur in Kropfterritorien, und hier gehäuft, vor, während Fälle von sporadischem Kretinismus vereinzelt an verschiedenen Orten, welche jedoch Kretinenherden fernliegen, zu finden sind. Das Aussehen der Kranken stimmt nur bei flüchtigem Anblick überein. Die myxödematöse Hautveränderung entspricht derjenigen bei Kretinismus nicht. Die myxödematöse Haut ist prall-elastisch und ist auf ihrer Unterlage wenig verschieblich, die Haut des Kretinen ist schlaff, fettarm und leicht verschieblich. Ausschlaggebend für die Diagnose ist jedoch die leichte Beeinflußbarkeit aller Myxödemformen durch Schilddrüsenpräparate. Eine prompte Reaktion spricht immer für Myxödem.

Erwähnung verdient noch der von *v. Wagner*[159] beschriebene m a r i n e K r e t i n i s m u s. Die Meeresküsten galten als kropf- und kretinenfrei. Trotzdem führte die amtliche Statistik in Dalmatien eine beträchtliche Zahl von Kretins an (im Jahre 1900 77 Kretins). *v. Wagner* fand in mehreren Ortschaften, welche in einem engen Tal der Südspitze der Insel Veglia liegen, eine größere Zahl zwerghafter Individuen, welche Kretins außerordentlich glichen. Sie standen in verschiedenem Lebensalter (12—42 Jahre) und wiesen eine Körperlänge von wenig über einen Meter auf. Einige zeigten wenig veränderte Gesichtsbildung, andere wieder stark eingezogene, sehr breite und flache Nasenwurzel und kurze, breite Nase. Die Weichteile im Gesichte, besonders an den Lidern, Wangen und Lippen, waren gedunsen und die Haut faltig, wie bei den

späteren atrophischen Zuständen des Myxödems, wodurch der Eindruck vorzeitigen Alters entstand. Die Weichteile des Körpers waren verdickt, besonders in der Gegend der Brustwarze, ähnlich einer schwach entwickelten Mamma. Brustdrüsengewebe war scheinbar in einigen Fällen vorhanden. Es fehlte jede Spur von Barthaar und Körperbehaarung. Die Stimme war eine hohe, kindliche Fistelstimme. Der wohlausgebildete Mons Veneris trug keine Crines pubis. Der Penis war winzig klein, die Hoden fehlten oder waren kaum kirschkerngroß. Auch bei Mädchen war das äußere Genital infantil, die Menses fehlten. Die Hände waren kurz und breit, gleich Stummelhänden. Eine Schilddrüse war nicht palpabel. Die Intelligenz war in den meisten Fällen gut, das Gehör normal und die Sprache artikuliert. Meist handelte es sich um Geschwisterpaare. Bis in die ersten Kinderjahre waren sie normal und hörten dann ohne vorangegangene Krankheit zu wachsen auf. Sie wurden etwas apathisch, ließen sich jedoch zu leichter Arbeit verwenden. Auf der Insel ist Albinismus verbreitet, jedoch kein Kropf. *v. Wagner* zählt diese Fälle dem endemischen Kretinismus nicht zu, glaubt aber, daß die Erkrankung auf Heredität und Inzucht beruht und von einer Funktionsstörung der Schilddrüse abhängt. Auf anderen in der Nähe gelegenen Inseln ist aber die Ehe unter Blutsverwandten noch häufiger, trotzdem ist der Menschenschlag kräftig und gesund. *Falta*[58] sieht die Wachstumsstörung und den Dysgenitalismus als Dystrophia adiposogenitalis, als eine Insuffizienz der Hypophyse an. Vielleicht könnte auch ein frühzeitiger Verlust der Geschlechtsdrüsen eine ähnliche Entwicklungshemmung zur Folge haben.

Therapie.

Die im Laufe der Jahre vorgeschlagenen zahlreichen Mittel und Behandlungsmethoden des Kretinismus erwiesen sich durchwegs als nutzlos. Die Krankheit wurde als unheilbar angesehen und nur die Entfernung der Kranken aus dem Seuchenherde und zweckmäßige Pflege und Erziehung derselben angeraten. Ein Schweizer Arzt (*Guggenbühl*[72]) gründete auf dem Abendberge bei Interlaken im Jahre 1841 eine Anstalt zur Heilung kretiner Kinder und berichtete nach kurzer Zeit über glänzende Erfolge. Eine reiche Literatur gibt Zeugnis, welches allgemeine Interesse die Erfolge dieser Kretinenanstalt erregten, doch die hochgespannten Erwartungen wurden enttäuscht und nach wenigen Jahren hörte man weder von der Anstalt noch von den dortselbst geübten Behandlungs- und Erziehungsmethoden.

Ein neues Feld therapeutischer Bestrebungen wurde durch die überraschenden Erfolge der Schilddrüsenbehandlung des Myxödems eröffnet. Englische und amerikanische Ärzte berichteten zuerst über ihre erfolgreichen Resultate beim sog. sporadischen Kretinismus. Die seinerzeitige Annahme, daß der endemische Kretinismus ebenso wie das Myxödem auf Thyreoaplasie beruht, veranlaßte den Versuch, die Schilddrüsentherapie auch auf den Kretinismus auszudehnen. *Ewald*[53] und *Mendel* beurteilen die Aussichten dieser Therapie sehr vorsichtig, während *H. Bircher*[27] dieselbe vollkommen ablehnte.

Régis und *Gaide* berichteten bereits 1895 über einzelne günstige Erfolge. *v. Wagner*[155] empfahl die Schilddrüsenbehandlung des endemischen Kretinismus 1898 und 1900. Zu dieser Zeit führte auch ich an etwa 100 Kretinen verschiedensten Alters die Schilddrüsenmedikation durch. Ich reichte langsam ansteigend 1—3 Thyreoideatabletten (Burroughs, Wellcome & Co.). In mehr als 20%, u. zw. zumeist bei Halbkretinen und älteren Kretinen, vermißte ich jede Beeinflussung. In den übrigen Fällen war das Heilresultat kein günstiges. Zunehmend vom Beginn der Behandlung an änderte sich das Befinden der Kranken in ungünstiger Weise, es stellte sich Mattigkeit, Zittern der Hände und Muskelschwäche ein. Die Körpergewichtsabnahme war bedeutend (bis zu 26·8%) und trotz reichlicher Kost die Abmagerung deutlich sichtbar. Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen wurden vielfach beobachtet, ebenso wurden leichte Temperatursteigerungen, erhöhte Puls- und Atemfrequenz, profuse Schweißausbrüche verzeichnet. Die geistige Apathie der Kranken nahm zu, sie wurden mürrisch, unwillig, niedergeschlagen und klagten über Kopfschmerzen. Aufregungszustände, epileptische Krämpfe und choreatische Zuckungen häuften sich. Gehfähige Kretins wurden bettlägerig und drei kretine Kinder starben ohne erkennbare Ursache. Aus diesen Gründen mußte die Therapie nach nur sechswöchentlicher Dauer unterbrochen werden. Einige Kretine, welchen ich aus anderweitigen Versuchsgründen eine höhere Anzahl von Tabletten (8 Stück) gereicht hatte, boten einen erbarmungswürdigen Anblick. Ein wesentliches Längenwachstum konnte ich nicht nachweisen. Eine spätere Untersuchung, etwa 3 Jahre nach der geschilderten Therapie, ergab gleichfalls keine wesentliche, über die Norm gehende Längenzunahme.

Über bessere Erfolge berichtete *v. Wagner*[157]. Eine ausgesprochene Steigerung des Längenwachstums stellte sich bereits nach kurzer Zeit (3 Monate) ein. Die Wachstumszunahme betrug in einzelnen Fällen das doppelte und dreifache der Norm. Die Kretinen verloren ihre Apathie, sie wurden regsam und lebhaft, zeigten Interesse für die Außenwelt und wurden gesprächig, soweit sie überhaupt sprechfähig waren. Anfänglich trat zwar auch Abmagerung auf, doch war dieselbe bei entsprechender Diät nicht beunruhigend, umsoweniger als der Appetit zunahm. Der Kropf und die Weichteilschwellungen schwanden. Offengebliebene Fontanellen schlossen sich, zurückgebliebene Zahnentwicklung wurde rasch nachgeholt, Makroglossie verschwand, die Haut wurde geschmeidig, die Schweißsekretion stellte sich ein und Ekzeme heilten. Der Stuhlgang wurde regelmäßig. Diarrhöe und Erbrechen kam nur selten zur Beobachtung. Nächtliches Bettnässen, welches während der Schilddrüsenfütterung öfter auftrat, wurde auf die gesteigerte Harnsekretion bezogen. Besserung des geistigen Zustandes sowie des Gehör- und Sprachvermögens wurde nachweislich. Nach längerer Behandlung ($2^1/_2$—3 Jahre) verschwand selbst die Verbildung des Skelets, insbesondere diejenige des Schädels, auf welche die charakteristische Kretinenphysiognomie bezogen wird, so „daß niemand mehr im stande wäre, durch den bloßen Anblick des so Behandelten die Diagnose des Kretinismus zu stellen“.

Die entgegengesetzten Erfolge mit meinen gleichartigen therapeutischen Versuchen an dem Kretinenmaterial desselben Landes versuchte *v. Wagner* mit zu hoher Dosierung und zu kurz währender Behandlungsdauer zu erklären. Er verabfolgte nur eine Schilddrüsentablette täglich und nur ausnahmsweise und vorübergehend $1^1/_2$—2 Tabletten, doch wurde diese Therapie durch lange Zeit festgehalten. Er nahm sich vor, die Behandlung durch 5 Jahre fortzusetzen.

Es fiel allerdings *v. Wagner* auf, „daß die Behandlungserfolge nicht an allen Orten gleich günstig waren, trotzdem die Behandlungsmethode überall dieselbe war". Er glaubte, daß dieser Unterschied darauf zurückzuführen sei, daß das krankmachende Agens an diesen Orten besonders intensiv wirksam sei. Auch hielt er noch bessere Erfolge bei größeren Dosen (als höchstens zwei Tabletten) für möglich, doch fürchtete er, seine Heilbestrebungen des Zutrauens zu berauben, wenn die nicht unter seiner Aufsicht stehenden Kretins vielleicht durch zu große und möglicherweise schädliche Dosen üblen Zufällen ausgesetzt würden.

In einem späteren Berichte teilte *v. Wagner*[161] weitere Erfolge seiner Therapie, welche er in einzelnen Fällen auf 6 Jahre ausgedehnt hatte, mit. Bedauerlicherweise wurde das Resultat der gesamten Behandlung nicht mitgeteilt, sondern nur die Erfolge einzelner, besonders günstig beeinflußter Fälle beschrieben. Auch nach kurzer, kaum einjähriger und unregelmäßiger Behandlung wurde in einzelnen Fällen bleibende Besserung erzielt. Dagegen mußte bei Kretinen früher Jugend (10 Monate), welche trotz 3monatiger Therapie keine bemerkenswerten Besserungen aufwiesen, die Behandlung sistiert werden. Zwei dieser Kretinen starben kurz nachher. *v. Wagner* glaubt, daß ein noch früherer Beginn der Behandlung (als vor 10 Monaten) vielleicht bessere Resultate zeitigen würde und führt den günstigen Erfolg bei einem 6 Wochen alten Kinde, dem Geschwister der erwähnten, wenig beeinflußten und verstorbenen Kretinen, an. Fraglich bleibt, ob eine sichere Diagnose in diesem Lebensalter überhaupt möglich ist.

Auf Grund seiner therapeutischen Versuche behauptet *v. Wagner*, daß der Kretinismus in allen Graden und auch im vorgeschritteneren Alter durch Schilddrüsensubstanz günstig beeinflußt werden kann und der Erfolg um so besser ist, je früher mit der Behandlung begonnen wird. In leichteren Fällen ohne beträchtliche Gehörstörung wird volle Heilung mit bleibendem Erfolg auch nach Aussetzen der Behandlung erzielt. Die Schwerhörigkeit, sowohl diejenige auf Mittelohrerkrankung als auch die auf Labyrintherkrankung beruhende, wird gebessert. Die Steigerung des Längenwachstums ist bedeutend. Ein 15jähriger Kretin von 105 *cm* Körperlänge war nach 4jähriger Behandlung um 43 *cm* gewachsen (um 29 *cm* mehr als dem Durchschnitt im Wachstum dieser Lebensperiode entspricht). Ein 27jähriger Kretin wuchs noch in 2 Jahren um 4 *cm*. Durch Wachstum der Schädelbasis verliert die Physiognomie die für den Kretinismus charakteristischen Merkmale. Abnorm lang offen gebliebene Fontanellen verkleinern oder verschließen sich und die verspätete Dentition (sowohl die erste als auch die zweite) wird beschleunigt. Die

Hautschwellungen verschwinden, auch die Gedunsenheit und Blässe des Gesichtes. Die Haut wird glatt, glänzend, die Ekzeme schwinden, die Makroglossie nimmt rasch ab und Schweißsekretion stellt sich ein. Der Kropf verkleinert sich auffällig. Rege Eßlust setzt ein, der Stuhl wird regelmäßig und die Harnsekretion erhöht sich. Eine Änderung des Temperaments, insbesondere eine Steigerung der geistigen Regsamkeit ist in allen Fällen zu beobachten. Die Kinder werden lebhaft und beweglich, sie beginnen zu laufen und zu spielen, sie werden neugierig und beteiligen sich an der Arbeit. Sprechfähige Kretins werden gesprächig, geistig zurückgebliebene werden sprechfähig. Weniger zufriedenstellend sind jedoch die Erfolge in bezug auf die geistigen Funktionen und die Hörstörungen in schwereren Fällen.

Trotz dieser Schilderung glänzender Erfolge wird *v. Wagner* in seinem letzten Berichte doch zurückhaltender. Er gibt bereits zu, daß einzelne Fälle von Kretinismus wenig oder kaum durch die Schilddrüsentherapie beeinflußt werden. Er beschuldigt deshalb auch das verabfolgte Präparat und glaubt, daß dasselbe nicht immer völlig wirksam gewesen sein mochte, da vielleicht auch das Material von kropfigen Schafschilddrüsen zu Tabletten verarbeitet wurde. Er empfiehlt deshalb, daß Schafschilddrüsen, von denen der einzelne Lappen mehr als 3—4 *g* wiegt, nicht zur Tablettenerzeugung verwendet werden sollen.

In einer verhältnismäßig geringeren Anzahl von Fällen folgte ich dem Vorschlage *v. Wagners* und verabfolgte Kretinen sehr geringe Dosen von Schilddrüsenpräparaten durch fast 1 Jahr. Einen wesentlichen Erfolg konnte ich nicht wahrnehmen. Die Berichte anderer Autoren über die Schilddrüsentherapie des Kretinismus ergeben gleichfalls keine übereinstimmenden Resultate. *Bayon*[8] empfahl diese Therapie, verwies jedoch auf die häufig zu beobachtenden Nebenwirkungen und auf die ungleiche Verträglichkeit verschiedener Individuen in bezug auf die Thyreoideapräparate. Er rät vorsichtige Dosierung (1—4 Tabletten täglich, sehr langsam ansteigend) unter gleichzeitiger Darreichung kleiner Arsenikgaben. *Weigandt*[166] berichtete über drei erfolgreich behandelte Fälle. *Jeandelize* empfiehlt zwar die Schilddrüsenpräparate, glaubt aber nicht an einen wesentlichen Erfolg beim Kretinismus. *Magnus-Levy* behandelte 9 Kretins des obersten Münstertales mit gutem Erfolg. Leichte Störungen, wie Mattigkeit, Inappetenz und Körpergewichtsabnahme bis 7 *kg* wurden während der Behandlungszeit wahrgenommen. Er hält einen vollständigen Ausgleich aller Störungen nach langjährigem Bestehen des Kretinismus nicht für möglich und glaubt ebensowenig, daß Kretins, außer bei sehr frühzeitiger Behandlung, normale und rüstige Menschen werden. *Lombroso* erzielte bei älteren Kretinen des Aostatales mit Schilddrüsenbehandlung nur Mißerfolge. *E. Bircher*[21] versuchte bei zahlreichen Kretinen die Thyreoideamedikation ohne jeglichen Erfolg und verhält sich deshalb gegen diese Therapie völlig ablehnend. Ebenso bestätigte *Taussig*[149] die Resultatlosigkeit der Therapie in Bosnien und meint, daß die großen Erfolge, welche viele Forscher durch die Tablettenbehandlung erzielt zu haben glauben, auf Selbsttäuschung

beruhen. Dem Vorschlage *v. Wagners* folgend, veranlaßte die österreichische Regierung im Jahre 1907 den Versuch einer Schilddrüsenbehandlung aller Kretinen in verschiedenen Seuchenherden im großen Maßstab. In der Steiermark leitete diese Aktion *v. Kutschera*[97] mit großem Eifer. Die Kretinen wurden, soweit dies möglich war, von Amtsärzten ermittelt und untersucht. Ich konnte mich überzeugen, daß in vielen Fällen die Diagnose sehr leicht genommen wurde. Unter den zahlreichen Kindern von 1—5 Jahren befanden sich außerordentlich viele, welche keine Symptome von Kretinismus zeigten und, aus den ärmsten Kreisen der Bevölkerung entstammend, nur Ernährungsstörungen, Rachitis u. s. w. aufwiesen. Ältere Kretins, insbesondere alle schweren Fälle mit Idiotie und Taubstummheit wurden zurückgewiesen. Nur jene Kinder wurden der Behandlung zugeführt, „welche entweder frühe Stadien der Erkrankung oder Teilerscheinungen, Abortivformen zeigen, weil diese der Behandlung weit zugänglicher sind und günstigere Aussicht auf Heilung geben als die vorgeschrittenen älteren Fälle von kretinischer Degeneration“. Die Kretinen blieben in ihrer Familie, welche Schilddrüsentabletten mit den notwendigen Weisungen über die Darreichung erhielt.

Eingehend berichtete *v. Kutschera* über die Behandlungserfolge. In den Jahren 1907—1909 wurden insgesamt 1466 Kretine in Steiermark behandelt. Nur 46 waren über 14 Jahre alt. Die Behandlung erstreckte sich nur auf die politischen Bezirke Graz-Umgebung, Gröbming, Judenburg, Leoben, Liezen, Murau und Voitsberg. In diesen Bezirken wurden 1442 kretine Kinder der Behandlung zugeführt. Die allerdings nicht verläßliche amtliche Zählung verzeichnete in diesen Bezirken nur 1216 Kretine aller Altersstufen. Nach Erhebungen der Schulleitungen waren in den genannten Bezirken 2404 Kinder (inklusive jener, welche die Schule nicht besuchten) mit den verschiedensten Gebrechen, als: auffallende Kleinheit, Schwerfälligkeit, mangelhafte Aussprache, Schwerhörigkeit, Kropf, Kretinismus, Blödsinn, Schwachsinn und Taubstummheit. Die Schulleitungen zählten nur 191 Kretine. Von den behandelten Kretinen schieden 476 „hauptsächlich infolge Teilnahmslosigkeit der Eltern bzw. Pflegepersonen“ aus. Von 515 schließlich revidierten Behandelten erwiesen sich 51·6% erheblich, 41·4% deutlich gebessert und nur 7% zeigten gar keine Besserung. Die Zunahme der Körperlänge war der vorwiegendste Erfolg und in fast 74% der Fälle wurde das normale Wachstum desselben Lebensalters übertroffen. In einer großen Zahl von Fällen wurde das Hörvermögen gebessert. Von 94 Idioten wurden nur 44 gebessert. Trotz geringer Dosen stellten sich in einer Anzahl von Fällen üble Nebenwirkungen ein, die Tabletten wurden nicht vertragen und die Behandlung mußte eingestellt werden.

In ähnlicher Art hatte bereits vorher (1905) *v. Eysselt*[56] 46 Kretine im politischen Bezirk Littau in Mähren behandelt. Die auffälligste Erscheinung war wiederum die Zunahme des Längenwachstums. Die Behandelten magerten ab, wurden aber geistig reger und lebhafter und schienen besser zu hören. Ein erheblicher Schwachsinn war nie vorhanden gewesen. Bei zwei weiblichen Kretinen im Alter von 18 und 24 Jahren wurden nach einjähriger Behandlung

ein deutlicher Fortgang der geschlechtlichen Entwicklung beobachtet. Es trat Haarwuchs an den Genitalien auf, die Brüste entwickelten sich und Menses stellten sich ein. In wenigen Fällen wurde vorübergehendes Erbrechen, Diarrhöe und mäßiges Zittern beobachtet. In schweren Fällen, insbesondere bei Taubstummheit, wurden keine Erfolge erzielt. Bis zum Jahre 1907 kamen noch weitere 29 Kretins in Behandlung. Da dieselben durchwegs der ärmsten Bevölkerungsschichte angehörten und unzureichend ernährt waren, erhielten dieselben täglich 1 *l* Milch und $^1/_4$ *kg* Hausbrot. Diese Aufbesserung der Ernährung wirkte begreiflicherweise sehr günstig.

Es ist erstaunlich, warum die beschriebenen glänzenden Erfolge der Kretinenbehandlung so geringen Eindruck auf die Bevölkerung der verseuchten Gegenden machte und warum der Widerstand gegen die Behandlung immer merklicher wurde. Der Kretinismus hat in jenen Gegenden noch keineswegs abgenommen. Seit Jahren fehlen Berichte über die Fortsetzung der Aktion in Steiermark und Mähren, dagegen nahm *v. Kutschera*[104] die Behandlung der Kretinen in Tirol und Vorarlberg auf.

Aus den angeführten Berichten erhellt, daß der Erfolg der Schilddrüsentherapie des Kretinismus bisher kein einheitlich anerkannter ist. Kretine reagieren gegen Schilddrüsenpräparate anders als Gesunde und Myxödematöse. Sie vertragen nur viel geringere Dosen. Nach *Sofer*[143] vertragen 25—29% der Behandelten die Therapie überhaupt nicht. Bemerkenswert ist diesbezüglich auch die Angabe von *Dieterle*[47], daß die Organtherapie bei congenitalem Myxödem bei weitem nicht so glänzend ist als bei infantilem Myxödem. Zugegeben werden muß, daß das Längenwachstum der Kretinen, ähnlich wie bei anderen Formen des Zwergwuchses, durch Schilddrüsenpräparate gesteigert wird. Ein vorhandener Kropf kann auch kleiner werden. Der kretinöse Habitus wird durch die eintretende Abmagerung nur scheinbar gebessert. Dagegen ist der Einfluß der Thyreoideamedikation auf die Taubstummheit und die Psyche kein nennenswerter. Die eifrigsten Verfechter der Schilddrüsentherapie des Kretinismus geben bereits zu, daß nur die leichteren Symptome gebessert werden können. Die Verschiedenartigkeit der therapeutischen Resultate sucht *Falta*[58] damit zu erklären, daß der Athyreosekomponente bei verschiedenen Individuen und bei verschiedenen Endemien eine wechselnde Bedeutung zukommt. Die Noxe soll an verschiedenen Orten und zu verschiedenen Zeiten verschieden intensiv wirken. Anhaltspunkte für diese Hypothese sind bisher nicht gefunden worden.

Die therapeutischen Erfolge der Schilddrüsenbehandlung des Kretinismus betreffen daher nur Besserungen leichter Fälle, keine Heilungen. Der Kretine wächst, er hört vielleicht etwas besser, er bleibt aber trotzdem ein Kretin und wird niemals ein brauchbares Glied der Menschheit. Das einzelne Individuum kann möglicherweise beeinflußt werden, niemals aber erfährt auf diesem Wege der Kretinismus eine Einschränkung. Der Versuch einer Behandlung des Einzelindividuums kann aber gemacht werden. Die notwendige Vorsicht und genaue ärztliche Beobachtung ist geboten. Man beginnt mit einer halben Schilddrüsentablette täglich und steigt bei guter Verträglichkeit langsam auf

höchstens 3 Tabletten. Sobald die geringsten unerwünschten Erscheinungen auftreten, die Pulszahl steigt, Übelkeit, Brechneigung oder Inappetenz sich einstellt, muß die Gabe wieder verringert oder die Behandlung abgebrochen werden. Der Versuch soll mindestens 1 Jahr fortgesetzt werden. *Siegert*[142] rät gleichzeitig vegetabilische Kost und anfangs geringe Arsengaben (3 bis 6 Tropfen Liquor arsen. *Fowler*).

v. Wagner[162] wünscht die Einleitung der Behandlung in frühester Jugend. Die Diagnose des Kretinismus ist jedoch in dieser Zeit, wie bereits erwähnt, meist unmöglich. Die Therapie auf alle Kinder eines durchseuchten Gebietes auszudehnen, würde größten Schwierigkeiten begegnen und ist keinesfalls gleichgültig. *Siegert*[142] schlägt vor, an alle kretinischen wie kretinoiden oder nur mit Kropf behafteten Frauen in Kropfterritorien während der Schwangerschaft und der ganzen Lactation Schilddrüsenpräparate zu verabfolgen, unter allen Umständen aber, wenn diese Frauen bereits ein kretines Kind geboren haben. *Taussig*[149] empfiehlt, solchen Frauen das gewöhnliche Speisesalz durch Meersalz zu ersetzen, ebenso berichtet *Ewald*[53] über Vorschläge, den Bewohnern von Kretinengegenden kleinste Dosen von Jod, etwa mit Salz zusammen, zu verabfolgen.

An Versuchen, die angeblich fehlende Schilddrüsenfunktion beim Kretinismus durch Implantation gesunder Drüsen behufs Heilung der Krankheit zu ersetzen, fehlt es nicht. *E. Payr*[118] heilte in einem Falle von congenitalem Myxödem einen Teil der mütterlichen Schilddrüse in die Milz des Kindes ein. Eine vorübergehende Besserung war die Folge. *v. Bramann*[29] berichtete über die gleiche Operation bei 3 Kindern im Alter von 7 Jahren, welche an Myxödem mit Kretinismus litten. Um endemischen Kretinismus kann es sich in diesen Fällen wohl kaum gehandelt haben. Bei einer 25jährigen Kretine überpflanzten *Enderlen* und *Borst*[28] die Schilddrüse einer 62jährigen Frau mit Stücken des Carotis und Vena facialis communis in die Art. brachialis und Vena cephalica. Infolge Unruhe der Patientin ging die Naht trotz Gipsverband auf und die Drüse stieß sich ab. In zwei weiteren Fällen, einem 11jährigen kretinischen Mädchen und einem 8jährigen Knaben, wurden Schilddrüsenstücke auf die Axillargefäße aufgepflanzt. Die Implantation gelang zwar, doch wurde der Schilddrüsenteil rasch resorbiert. Eine allgemeine Anwendung dürfte keiner chirurgischen Methode beschieden sein.

Wichtiger als die Behandlung des Einzelindividuums wäre die Unterdrückung der Endemie, die Verhütung der Krankheit durch prophylaktische Maßnahmen. Das radikalste Mittel wäre nach *v. Wagner*[162] das Verlassen des Ortes. Doch wäre diese Maßregel ebenso unausführbar wie der Rat, alle schwangeren Frauen und die Kinder während der ersten Lebensjahre an einem kretinenfreien Orte unterzubringen. Mit Rücksicht auf seine Theorie der Kontaktinfektion schlägt *v. Kutschera*[97] die Internierung aller Kretinen in eigenen Anstalten vor. Berechtigt ist der Vorschlag *E. Birchers*[21], die gefährdeten Gegenden mit gesundem Trinkwasser zu versehen. Er hofft, daß die Sanierung der Wasserverhältnisse in einigen Dezennien die Endemie, wenn

auch nicht zum völligen Verschwinden bringt, so doch erheblich eindämmt. Die Zuleitung des Wassers auf weite Strecken und in die verstreuten, häufig in verschiedenen Höhen gelegenen Wohnhäuser wäre jedenfalls mit bedeutenden Kosten und großen Schwierigkeiten verbunden. Eine genaue Untersuchung aller Trinkwässer in verseuchten Gegenden wäre auf jeden Fall geboten. Der ausschließliche Gebrauch von gekochtem Trinkwasser oder von in Cysternen aufgefangenem Regenwasser wäre leichter durchführbar. Weitere allgemeine hygienische Maßregeln und die Hebung der sozialen Zustände wären gleichfalls nicht außer acht zu lassen. Das Verschwinden ausgebreiteter Endemieherde in Deutschland machen die Ansicht glaubhaft, daß die Erschließung des Verkehrs, das Entstehen von industriellen Unternehmungen in den endemischen Gegenden den Kretinismus wesentlich einschränken können. „Natürliche Folgen der erwähnten Faktoren sind eben auch die Besserung hygienischer und sozialer Verhältnisse und die Durchflutung der durchseuchten Gegend mit gesünderem Menschenmateriale. Alle schwerer Degenerierten sind fast stets fortpflanzungsunfähig, die Zeichen leichter Degeneration verschwinden aber im Strome frischen Blutes der Eingewanderten."

Literatur: Die gesamte Literatur über Kretinismus bis zum Jahre 1908 findet sich in nachfolgenden Werken vereinigt: *C. A. Ewald,* Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. Nothnagels spez. Path. u. Ther. XXII, 2. Aufl. Wien u. Leipzig **1909**. — *A. Freih. v. Eiselsberg,* Die Krankheiten der Schilddrüse. Billroth-Luecke, Deutsche Chirurgie. Lief. 38. Stuttgart **1901**. — *W. Scholz,* Klinische und anatomische Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin **1906**. — *W. Scholz,* Kretinismus und Mongolismus. Erg. d. inn. Med. **1909**, III, S. 505.

In dem nachfolgenden Literaturverzeichnis sind außer den im Text zitierten nur die neuesten Arbeiten, welche seit dem Jahre 1908 erschienen sind, angeführt. [1] *J. F. Ackermann,* Über die Kretinen, eine besondere Menschenart in den Alpen. Gotha **1790**. — [2] *G. Alexander,* Das Gehörorgan der Kretinen. A. f. Ohr. **1908**, LXXVIII, S. 54. — [3] *Baillarger,* Leçon sur le crétinisme. Gaz. d. hôp. **1852**, Nr. 153. — [4] *J. Bauer,* Klinische Untersuchungen über den endemischen Kropf. Wr. kl. Woch. **1912**, S. 1308. — [5] *J. Bauer,* Klinische Untersuchungen über den endemischen Kropf in Tirol. Verh. d. D. Kongr. f. inn. Med. **1912**, XXIX, S. 545. — [6] *J. Bauer,* Untersuchungen über Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung des endemischen Kropfes. Verh. d. D. Kongr. f. inn. Med. **1913**, XXX, S. 308. — [7] *J. Bauer* u. *J. Hinteregger,* Über das Blutbild bei endemischem Kropf und seine Beeinflußbarkeit durch Schilddrüsen- und Joddarreichung. Zt. f. kl. Med. **1912**, LXXVI, S. 115. — [8] *G. P. Bayon,* Beitrag zur Diagnose und Lehre vom Kretinismus unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose mit anderen Formen von Zwergwuchs und Schwachsinn. Würzburg **1903** und Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzburg. N. F. XXXVI. — [9] *G. P. Bayon,* Über angeblich verfrühte Synostose bei Kretinen. B. z. path. Anat. XXXVI, H. 1. — [10] *G. P. Bayon,* Über das Centralnervensystem der Kretinen. Neur. Zbl. **1904**, Nr. 8, S. 338. — [11] *Eugen Bircher,* Zur Pathogenese der kretinischen Degeneration. Med. Kl. **1908**, Beiheft 6, und Berlin **1908**. — [12] *E. Bircher,* Zur Implantation von Schilddrüsengewebe bei Kretinen. D. Zt. f. Chir. **1909**, XCVIII, H. 1. — [13] *E. Bircher,* Entwicklung und Bau des Kretinenskelets. Arch. u. Atlas d. norm. u. path. Anat. XXI. Hamburg **1909**. — [14] *E. Bircher,* Zur Frage der Kropfätiologie. D. med. Woch. **1910**, XXXVI, S. 1705. — [15] *E. Bircher,* Zur experimentellen Erzeugung der Struma, zugleich ein Beitrag zu deren Histogenese. D. Zt. f. Chir. **1910**, CIII. — [16] *E. Bircher,* Weitere histologische Befunde bei durch Kropfwasser erzeugten Rattenstrumen und Kropfherzen. D. Zt. f. Chir. **1911**, CXII, H. 4—6. — [17] *E. Bircher,* Weitere

Beiträge zur experimentellen Erzeugung des Kropfes. Die Kropfätiologie ein kolloidchemisches Problem. Fragestellungen. Zt. f. exp. Path. **1911**, IX, S. 1. — [18] *E. Bircher,* Die Entwicklung und der Bau des Kretinenskeletes im Röntgenogramme. F. d. Röntg. XXI. — [19] *E. Bircher,* Der Einfluß der Thyreoidintabletten auf das normale Wachstum. A. f. kl. Chir. XCI. — [20] *E. Bircher,* Die kretinische Degeneration (Kropf, endemischer Kretinismus und Taubstummheit) und ihre Beziehungen zu anderen Wissensgebieten. Abderhalden, Fortschr. d. naturwiss. Forschung. **1910**, II. — [21] *E. Bircher,* Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Erg. d. inn. Med. **1911**, XV, S. 81. — [22] *E. Bircher,* Ein Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüse und Nebenschilddrüse bei Kretinoiden, Kretinen und endemischen Taubstummen. Frankf. Zt. f. Path. **1912**, XI, S. 262. — [23] *E. Bircher,* Neandertalmerkmale bei Kretinen? Zt. f. Kind. **1912**, IV, S. 187. — [24] *E. Bircher,* Der Coxa vara entsprechende Difformität der Schulter (Humerus varus) bei Kretinen. D. Zt. f. Chir. XCVI, H. 4—6. — [25] *E. Bircher,* Die Ätiologie des endemischen Kropfes. Erg. d. Chir. **1913**, V, S. 133. — [26] *H. Bircher,* Der endemische Kropf und seine Beziehung zur Taubstummheit und zum Kretinismus. Basel **1883**. — [27] *H. Bircher,* Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Erg. d. Path. **1904**, VIII, S. 538. — [28] *Borst* u. *Enderlen,* Über Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. D. Zt. f. Chir. XCIX. — [29] *v. Bramann,* Über Schilddrüsenimplantation bei Myxödem und Kretinismus. D. med. Woch. **1909**, Nr. 40. — [30] *Breitner,* Kropfbrunnen. Wr. kl. Woch. **1911**, S. 1783. — [31] *Breitner,* Über Ursache und Wesen des Kropfes. Wr. kl. Woch. **1912**, S. 82. — [32] *Breitner,* Zur Frage nach dem Wesen des Kropfes. Mitt. a. d. Gr. **1912**, XXIV, S. 590. — [33] *Ramond de Carbonnières,* Voyage dans les Pyrennées françaises et espagnioles. Straßburg **1789**. Reisen durch die höchsten spanischen und französischen Pyrenäen. Straßburg **1789**, I, S. 239. — [34] *Rob. McCarrison,* The experimental transmission of goitre from man to animals. Proceedings of the royal soc. **1911**, ser. B. LXXXIV; Ann. of trop. med. and paras. **1911**, V, S. 155. — [35] *McCarrison,* Observations on endemic cretinism in the Chirtal and Gilgit Valleys. Lanc. **1908**, S. 1275. — [36] *Cerletti* e *Perusini,* Studii sul cretinismo endemico. Ann. dell' istit. psich. Roma **1904**. — [37] *Cerletti* e *Perusini,* Il problema antropometrico nel cretinismo endemico. Riv. sper. d. fren. **1906**, XXXII. — [38] *Cerletti* e *Perusini,* L'endemia gozzocretinica nelle famiglie. Roma **1907**. — [39] *W. de Coulon,* Über Thyreoidea und Hypophysis der Kretinen sowie über Thyreoidalreste bei Struma nodosa. Virchows A. **1897**, CXLVII, S. 53; Inaug.-Diss. Bern **1896**. — [40] *Fr. H. McCrudden,* The effect of fat and of carbohydrate diets on the excretion of creatin in cases of retarded development. J. of exp. med. **1912**, XV, S. 457. — [41] *H. Damerow,* Zur Kretinen- und Idiotenfrage. Allg. Zt. f. Psych. **1858**, XV. — [42] *H. Demme,* Über endemischen Kretinismus. Bern **1840**. — [43] *Denker,* Schilddrüse und Gehörorgan. Ref. M. med. Woch. **1909**, Nr. 26. — [44] *H. Dexler,* Kretinistische Hunde. Prag. med. Woch. **1908**, S. 781; M. med. Woch. **1909**, S. 107. — [45] *H. Dexler,* Über endemischen Kretinismus bei Tieren. Berl. kl. Woch. **1909**, Nr. 21. — [46] *Dieterle,* Die Athyreosis unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skeletveränderungen. Virchows A. **1906**, CLXXXIV, S. 56. — [47] *Dieterle,* Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Entwicklungsstörungen. Jahrb. f. Kind. **1906**, LXIV, S. 465 u. 576. — [48] *Dieterle, Hirschfeld* u. *Klinger,* Studien über den endemischen Kropf. M. med. Woch. **1913**, LX, S. 1813. — [49] *R. Eller,* Familiärer Kretinismus in Wien. Jahrb. f. Kind. LXXI, H. 5. — [50] *Enderlen,* Demonstration von Kretins. Schilddrüsentransplantation. M. med. Woch. **1909**, S. 995. — [51] *H. Eppinger,* Das Myxödem (endemischer Kretinismus). Lewandowskys Handb. d. Neurol. Berlin **1913**, IV, S. 119. — [52] *Erlenmeyer,* Mikroskopisch-chemische Untersuchung des Blutes, Stuhles und Harnes schwachsinniger Kinder. Rösch, Beobachtungen über den Kretinismus. Tübingen **1851**, S. 18. — [53] *C. A. Ewald,* Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. Wien **1909**, XXII, 2. Aufl. — [54] *Ewald,* Zur Frage der Kropfätiologie. D. med. Woch. **1910**, XXXVI, S. 766. — [55] *Esquirol,* Des maladies mentales considerées pour

les rapports médical hygiénique, statistique et médico-legal. Bruxelles **1838**, II, S. 101. — [56] *A. v. Eysselt*, Ein Jahr Kretinbehandlung mit Schilddrüsensubstanz. D. österr. Sanitätswesen **1907**, XIX, S. 121. — [57] *A. v. Eysselt*, Weitere Erfolge und Erfahrungen bei der Behandlung des endemischen Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz. D. österr. Sanitätswesen **1909**, XXI, S. 305, 321, 329, 341 u. 351; Wr. med. Woch. **1910**, Nr. 7—14. — [58] *W. Falta*, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin **1913**. Der endemische Kretinismus. S. 125. — [59] *A. Flinker*, Über Kretinismus unter den Juden. Wr. kl. Woch. **1910**, S. 1871. — [60] *A. Flinker*, Zur Frage der Kontaktinfektion des Kretinismus. Wr. kl. Woch. **1911**, S. 1764. — [61] *A. Flinker*, Über Körperproportionen der Kretinen. Wr. kl. Woch. **1911**, S. 197. — [62] *A. Flinker*, Zur Pathogenese des Kretinismus. Wr. kl. Woch. **1911**, S. 631. — [63] *Fr. Fodoré*, Über den Kropf und Kretinismus. Übers. v. Lindmann. Berlin **1796**. — [64] *Fr. Fodoré*, Traité de goitre et du cretinisme, précédé d'un discours sur l'influence de l'air humide sur l'entendement humain. Paris **1800**. — [65] *Peter van Forest*, Observationum et curationum medicinalium sive medicinae theoreticae et practicae libr. XXVIII; Frankfurt **1614**, libr. X, cap. 4, 7 u. 10, S. 242. — [66] *Fourcault*, Caractères tératologiques et pathologiques du crétinisme, traitement prophylactique de cette affection. Cpt. rd. **1852**, XXXIV, S. 249; Union méd. **1852**, Nr. 24. — [67] *E. Fröschels*, Über die Gründe der Hör- und Sprachstörungen beim Kretinismus nebst Bemerkungen über die Grenzen der Schilddrüsenbehandlung. Mon. f. Ohr. **1910**, XV, S. 538. — [68] *Soph. Getzowa*, Über die Thyreoidea von Kretinen und Idioten. Inaug.-Diss. Bern **1905**. Virchows A. **1905**, CLXXX. — [69] *Göllner*, Über einen Fall von Kretinismus. Erfolg von Organtherapie. Wr. kl. Woch. **1906**, Nr. 52. — [70] *Goldstein*, Kretinismus. D. med. Woch. **1911**, XXXVII, S. 1004. — [71] *Grassi* u. *Munaron*, Rendiconti della reale accad. dei Lincei **1903**, XII; **1904**, XIII. — [72] *J. Guggenbühl*, Europas erste Kolonie für Heilung des Kretinismus auf dem Abendberg im Berner Oberland. Härsers A. f. ger. Med. **1841**, I, H. 3. — [73] *J. Habermann*, Über Ohrenerkrankungen infolge von Kretinismus. Verh. d. D. Otol. Ges. **1904**. — [74] *J. Habermann*, Zur Lehre der Ohrenerkrankungen infolge von Kretinismus. A. f. Ohr. LXIII, S. 100; LXXIX, S. 23. — [75] *V. Hammerschlag*, Die endemische, konstitutionelle Taubstummheit und ihre Beziehungen zum endemischen Kretinismus. Mon. f. Ges. **1902**, Nr. 3. — [76] *V. Hammerschlag*, Hörstörungen beim endemischen Kretinismus. Wr. kl. Woch. **1902**, S. 712. — [77] *Hanau*, Atrophie der Schilddrüse bei Kretinismus mit Bemerkungen über das Verhältnis von Kretinismus zum Myxödem. Verh. d. X. Intern. med. Kongr. Berlin **1890**, II. Abt., 3, S. 128. — [78] *Hanau*, Kretinismus. A. f. Entwicklungsgesch. **1896**, III, S. 33. — [79] *v. Hansemann*, Kretiner Schakal. Ref. M. med. Woch. **1908**, Nr. 48 u. 50. — [80] *E. Hesse*, Die Beziehungen zwischen Kropfendemie und Radioaktivität. A. f. kl. Med. **1913**, CX, S. 338. — [81] *Hirsch*, Handbuch der histologisch-geographischen Pathologie. Stuttgart **1881**, VI u. VII. — [82] *Hitschmann*, Augenuntersuchungen bei Kretinismus, Zwergwuchs und verwandten Zuständen. Wr. kl. Woch. **1898**, XXVII, S. 655. — [83] *W. Cresw. Howle*, Endemic goitre. Austral. med. gaz. **1913**, XXXIII, S. 327. — [84] *Andrew Hunter*, The influence of experimental cretinism upon nitrogenous metabolism in the sheep. Proceed. of the soc. for exp. biol. and med. New York **1913**, X, S. 98. — [85] *Aug. E. Iphofen*, Der Kretinismus, physiologisch und medizinisch untersucht. Dresden **1817**. — [86] *Jaunin*, Organtherapie des Kretinismus. Rev. med. de la suisse rom. **1903**, S. 223. — [87] *Johannessen*, Über die ätiologischen Verhältnisse und die Verbreitung des Kropfes in Norwegen. Zt. f. kl. Med. **1891**, XIV, H. 1, 2. — [88] *Kellner*, Verlangsamte Knochenbildung bei einem Kretinen Ref. M. med. Woch. **1911**, S. 491. — [89] *Kellner*, Röntgenbild der Hand eines 8jährigen Kretins. D. med. Woch. **1911**, XXXVII, S. 1539. — [90] *Kellner*, Norddeutscher Kretinismus. Ref. M. med. Woch. **1907**, Nr. 27. — [91] *Klebs*, Beobachtungen und Versuche über Kretinismus. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1874**, II, S. 70 u. 425. — [92] *Th. Kocher*, Zur Verhütung des Kretinismus und kretinoider Zustände nach neueren Forschungen. D. Zt. f. Chir. **1892**, XXXIV, S. 556. — [93] *Th. Kocher*, Das Blutbild bei Cachexia thyreopriva (Myxödem, kretinoide Zustände). A. f. kl. Chir. **1912**, XCIX, S. 280. — [94] *Kolle*, Über Ziele,

Wege und Probleme der Erforschung des endemischen Kropfes. Korr. f. Schw. Ä. **1909**, XXXIX, Nr. 17. — [95] *Kranz*, Schilddrüse und Zähne. D. Zt. f. Zahnheilk. **1912**, XXX, S. 1. — [96] *S. Kure*, Kretinismus. Med. Ges. in Tokio; ref. D. med. Woch. **1910**, XXXVI, S. 1432. — [97] *Kutschera, A. v. Aichbergen*, Der endemische Kretinismus, seine Ursachen und seine Behandlung. Österr. Sanitätswesen. **1911**, XXII, Beilage zu Nr. 7; Zur Epidemiologie des endemischen Kretinismus. Wr. kl. Woch. **1908**, S. 1542. — [98] *v. Kutschera*, Das Größenwachstum bei Schilddrüsenbehandlung des endemischen Kretinismus. Wr. kl. Woch. **1908**, S. 771. — [99] *v. Kutschera*, Die Übertragung des Kretinismus vom Menschen auf das Tier. Wr. kl. Woch. **1910**, S. 1593. — [100] *v. Kutschera*, Die staatliche Aktion zur Bekämpfung des Kretinismus in der Steiermark. Mitt. d. Ver. d. Ärzte in Steiermark. **1910**, XLVII, S. 35. Mit Diskussionsbemerkungen von *Scholz, Hartmann, Langer* und *Habermann*. — [101] *v. Kutschera*, Zur Epidemiologie des Kretinismus. Österr. Sanitätswesen. **1909**, XXI, Beil. zu Nr. 14. — [102] *v. Kutschera*, Die Tostenhuben in der Gemeinde Sirnitz in Kärnten. Wr. kl. Woch. **1912**, S. 1909. — [103] *v. Kutschera*, Zur Frage der Kontaktinfektion des Kretinismus. Wr. kl. Woch. **1912**, S. 164. — [104] *v. Kutschera*, Über Kropf und Kretinismus in Tirol und Vorarlberg. Wr. kl. Woch. **1912**, S. 1032. Diskussionsbemerkungen von *Mayer, Loos, v. Haberer, R. Schmidt*, S. 1065. — [105] *v. Kutschera*, Gegen die Wasserätiologie des Kropfes und des Kretinismus. M. med. Woch. **1913**, Nr. 8. — [106] *J. St. Lager*, Études sur les causes de crétinisme et du goitre endémique. Paris **1867**. — [107] *H. Läwen*, Zur Kenntnis der Wachstumsstörungen am Kretinenskelet. D. Zt. f. Chir. **1910**, CI, S. 54. — [108] *Th. Langhans*, Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. Knochen, Geschlechtsdrüsen, Muskeln und Muskelspindeln. Virchows A. **1897**, CXLIX, S. 156. — [109] *Langhans*, Über Veränderungen in den peripherischen Nerven bei Cachexia thyreopriva des Menschen und Affen. Virchows A. **1892**, CXXVIII, S. 318 u. 387. — [110] *Lubarsch*, Allgemeine Ätiologie und pathologische Anatomie (Kretinismus). Jahreskurse f. ärztl. Fortb. **1912**, III, S. 1. — [111] *Lustig*, Über die Ätiologie des endemischen Kropfes. Verh. d. X. Intern. Kongr. zu Berlin. **1890**, II. — [112] *Maffei* u. *Rösch*, Neuere Untersuchungen über den Kretinismus. Erlangen **1844**. — [113] *Vinc. Malacarne*, Su i gozzi e sulla stupidita che in alcuni paesi gli accompagne. Torino **1709**. — [114] *B. Nièpce*, Traité du goitre et du crétinisme, suivi de la statisque des goitreux et des crétins dans le bassin de l'Isère en Savoie, dans les départements de l'Isère, des Hautes-Alpes et des Basses-Alpes. Paris **1851**. — [115] *Ad. Oswald*, Die Schilddrüse und ihre Rolle in der Pathologie (Kropf, Kretinismus, Myxödem, Morbus Basedowii, benigner Hypothyreoidismus u. s. w.). Korr. f. Schw. Ä. **1913**, XLIII, S. 675. — [116] *A. Paltauf*, Über den Zwergwuchs in anatomischer und gerichtsärztlicher Beziehung, nebst Bemerkungen über verwandte Wachstumsstörungen des Skelets. Wien **1891**. — [117] *Paracelsus*, Opera omnia medico-chirurgica. De generat. stultor. De apost. cap. 19. De morb. tartar. cap. 4. Genevae **1552—1658**. Bücher und Schriften. Straßburg **1616**, II, S. 174. — [118] *E. Payr*, Transplantationen von Schilddrüsengewebe in die Milz. A. f. kl. Chir. **1906**, LXXX, H. 3 u. 4. — [119] *Philippowicz*, Weiblicher Kretin. Wr. kl. Woch. **1910**, S. 877. — [120] *Felix Plater*, Observationum in hominis affectibus plenisque libri tres. Basel **1614**, lib. 1, p. 38. — [121] *Rigob. Possek*, Schilddrüse und Auge. Klin. Mon. f. Aus. **1907**, Beilagenheft. — [122] *Comte de Rambuteau*, Mémoire sur le crétinisme. Annal. méd. psych. **1871**, 5. sér., 5. tom., p. 321. — [123] *Riehl*, Kretinischer Hund. Wr. kl. Woch. **1907**, S. 178. — [124] *Horace de Saussure*, Voyage dans les Alpes. I. Neuchâtel **1779**, S. 421. — [125] *Scenlero*, zit. *Th. Groß*, Über die Ursachen des endemischen Kropfes und des Kretinismus. Inaug.-Diss. Tübingen **1837**. — [126] *C. Schiötz*, Die Strumafrage. Ätiologie und Pathogenese. Nordiskt med. Arkiv **1913**, Abt. II, Nr. 6. — [127] *A. Schittenhelm* u. *W. Weichhardt*, Der endemische Kropf, mit besonderer Berücksichtigung im Königreich Bayern. Berlin **1912**. — [128] *Schittenhelm* u. *Weichhardt*, Über den endemischen Kropf in Bayern. M. med. Woch. **1912**, LIX, S. 2622. — [129] *Schlangenhaufer* u. *Wagner v. Jauregg*, Beitrag zur Ätiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Wien **1910**. — [130] *A. Schönemann*, Hypophyse und Thyreoidea. Virchows A. **1892**, CXXXIX, S. 310. — [131] *Wilh. Scholz*, Zur Lehre vom

Kretinismus. Verh. d. XX. Kongr. f. inn. Med. 1902. — [132] *W. Scholz,* Beiträge zur Lehre vom Kretinismus, mit besonderer Berücksichtigung des Stoffwechsels und der Schilddrüsentherapie. Mitt. d. Ver. d. Ärzte in Steierm. 1903, XL, S. 93. — [133] *W. Scholz,* Erwiderung auf den Aufsatz „Beitrag zur Behandlung des endemischen Kretinismus von Prof. v. Wagner". Mitt. d. Ver. d. Ärzte in Steierm. 1903, XL, S. 275. — [134] *W. Scholz,* Klinische und anatomische Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin 1906. — [135] *W. Scholz,* Über den Stoffwechsel der Kretinen. Zt. f. exp. Path. 1905, II, S. 271. — [136] *W. Scholz,* Kretinismus und Mongolismus. Erg. d. inn. Med. 1909, III, S. 505. — [137] *W. Scholz* u. *H. Zingerle,* Beiträge zur pathologischen Anatomie der Kretinengehirne. Zt. f. Heilk. Abt. f. path. Anat. 1906, S. 57. — [138] *W. Scholz* u. *H. Zingerle,* Über Gehirnveränderungen bei Kretinismus. Zt. f. Erf. u. Beh. d. jugendl. Schwachsinns. 1909, III, S. 307. — [139] *C. G. Seligmann,* A cretinous skull of the eighteenth dynasty. Monthly rec. of anthrop. sc. 1912, S. 17. — [140] *Siebenmann,* Über die Funktion und die mikroskopische Anatomie des Gehörorgans bei totaler Aplasie der Schilddrüse. A. f. Ohr. 1907, LXX, S. 83. — [141] *Siebenmann,* Grundzüge der Anatomie und Pathogenese der Taubstummheit. Wiesbaden 1904. — [142] *F. Siegert,* Myxödem im Kindesalter. Erg. d. inn. Med. 1910, VI, S. 601. — [143] *Sofer,* Die Bekämpfung des Kretinismus in Österreich. Th. Mon. 1909, XXIII, H. 11. — [144] *F. K. Stahl,* Beiträge zur Pathologie des Idiotismus endemicus, genannt Kretinismus in den Bezirken Sulzheim und Gerolzhofen in Unterfranken des Königreichs Bayern. Nova act. C. L. N. C. 1843, XXI, pars 1, S. 329. — [145] *F. K. Stahl,* Neue Beiträge zur Physiognomik und pathologischen Anatomie der Idiota endemica (genannt Kretinismus). Erlangen 1848. — [146] *D. Symmers* and *G. H. Wallace,* Observations on the pathological changes in the thyroid gland in a cretinistic variety of Chondrodystrophia foetalis. A. of int. Med. 1913, XII, S. 37. — [147] *Tamburini,* Sulla patogenesi del cretinismo. II. Congr. d. società ital. per il progresso delle scienze. Ref. Berl. kl. Woch. 1909, XLVI, S. 184. — [148] *A. L. Tatum,* Morphological studies in experimental cretinism. J. of exp. med. 1913, XVII, S. 636. — [149] *L. Taussig,* Über Kropf und Kretinismus in Bosnien. Wr. kl. Woch. 1911, S. 1717. Diskussion S. 1749. — [150] *L. Taussig,* Kropf und Kretinismus. Jena 1912. — [151] *Troxler,* Der Kretinismus und seine Formen als endemische Menschenentartung in der Schweiz. Zürich 1836. — [152] *R. Virchow,* Knochenwachstum und Schädelformen, mit besonderer Rücksicht auf Kretinismus. Virchows A. 1858, XIII, S. 323. — [153] *H. Vogt,* Der Kretinismus. Handb. der Neurologie von Lewandowsky. Berlin 1912, IV, S. 138. — [154] *Wagner,* Naturgeschichte der Schweiz. Zürich 1680. Artikel 18. — [155] *J. Wagner v. Jauregg,* Über endemischen und sporadischen Kretinismus und dessen Behandlung. Wr. kl. Woch. 1900, S. 419. — [156] *v. Wagner,* Zur Behandlung des endemischen Kretinismus. Wr. kl. Woch. 1902, S. 651 u. 711. — [157] *v. Wagner,* Über die Behandlung des endemischen Kretinismus mit Schilddrüsentabletten. Wr. kl. Woch. 1904, S. 835. — [158] *v. Wagner,* Behandlung des endemischen Kretinismus mit Thyreoidinpräparaten. Österr. Sanitätswesen 1905, XVII, Beil. zu Nr. 6. — [159] *v. Wagner,* Über marinen Kretinismus. Wr. kl. Woch. 1906, XIX, S. 1273. — [160] *v. Wagner,* Kretinischer Hund. Wr. kl. Woch. 1907, S. 178. — [161] *v. Wagner,* 2. Bericht über die Behandlung des endemischen Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz. Wr. kl. Woch. 1907, S 33. — [162] *v. Wagner,* Myxödem und Kretinismus. Handbuch der Psychiatrie von Aschaffenburg. Leipzig und Wien 1912. Spez. Teil. 2. Abt. 1. Hälfte. — [163] *C. Wegelin,* Zur Histogenese des endemischen Kropfes. Korr. f. Schw. Ä. 1912, XLII, S. 321 u. 376. — [164] *J. u. K. Wenzel,* Über den Kretinismus. Wien 1802. — [165] *W. Weygandt,* Zur Frage des Kretinismus. Sitzungsber. d phys. med. Ges. zu Würzburg 1902, XXXV, S. 4. — [166] *W. Weygandt,* Weitere Beiträge zur Lehre vom Kretinismus. Würzburg 1904. — [167] *W. Weygandt,* Über Hirnveränderungen bei Mongolismus, Kretinismus und Myxödem. Zt. f. d. Erforsch. u. Beh. d. jugendl. Schwachsinnes. 1912, V, S. 428. — [168] *Th H. Wilke,* De cretinismo. Inaug.-Diss. Berlin 1828. — [169] *M. Wilms,* Experimentelle Erzeugung und Ursache des Kropfes. D. med. Woch. 1910, XXXVI, S. 604. — [170] *Zinkbeiner,* Nochmals die Kretinenfrage. Zt. f. Kind. IV, S. 199.

Myxödem.

Von **Prof. Dr. Wilhelm Scholz,** Graz.

(Mit 13 Textabbildungen.)

Unter dem Namen Myxödem wird eine Gruppe verwandter Krankheiten zusammengefaßt, welchen eine fehlende oder verminderte Leistung der Schilddrüse zugrunde liegt. Der völlige Fortfall der Schilddrüsenfunktion wird als Athyreoidose, die verminderte Funktion als Hypothyreoidose (Hypothyreoidismus, Hypothyreose) bezeichnet.

In diese Krankheitsgruppe gehören:

1. das idiopathische Myxödem;
2. die Cachexia strumipriva, das operative Myxödem;
3. das congenitale und infantile Myxödem (sporadischer Kretinismus).

Viele Autoren zählen auch den endemischen Kretinismus dieser Krankheitsgruppe zu.

Die genannten Krankheiten wurden in scharfen Gegensatz gebracht zu jenen, welche angeblich auf einer übermäßigen Leistung der Schilddrüse (Hyperthyreoidismus) beruhen, und als deren Hauptrepräsentant der Morbus Basedowii genannt wird. Die Chondrodystrophia foetalis und verschiedene andere Formen des Zwergwuchses, welche vor ihrer richtigen Erkenntnis der Gruppe der Hypothyreoidose angereiht wurden, haben mit derselben keinen genetischen Zusammenhang.

Historisches.

Im Jahre 1870 machte *Hilton Fagge*[45] auf das Vorkommen von Krankheitsfällen in England aufmerksam, welche dem Kretinismus ähnelten, sich aber doch von demselben wesentlich unterschieden. Die Kranken wiesen keinen Kropf auf, zeigten vielmehr palpatorisch einen vollkommenen Schwund der Schilddrüse. Die Krankheit war nicht immer angeboren, sondern entwickelte sich häufig erst später.

Fagge nannte die Krankheit „sporadischen Kretinismus". 10 Jahre vorher hatte bereits *Curling*[36] zwei ähnliche Fälle beschrieben und bei der Obduktion das Fehlen der Schilddrüse nachgewiesen. Englische, amerikanische und französische, später auch deutsche Autoren bestätigten das Krankheitsbild in vielen Fällen.

Am 24. Oktober 1873 berichtete *Sir William Gull*[56] in der Sitzung der Clinical Society zu London auf Grund von fünf beobachteten Fällen über eine neue Krankheit, welche sich durch eine eigentümliche Hautveränderung und psychische Störungen kennzeichnete. Unter dem Titel: „On a cretinoid state supervening in adult life in women“ erschien seine Darlegung im 7. Band der Verhandlungen obgenannter Gesellschaft. *Gull* erkannte sofort die Ähnlichkeit dieses Krankheitsbildes mit jenem des Kretinismus, insbesondere mit der von *Fagge* beschriebenen Form des sporadischen Kretinismus. Er verwies auch auf den bemerkenswerten Umstand, daß die Krankheit im Gegensatz zum sporadischen Kretinismus erst im späteren Lebensalter auftrete. 1878 beschrieb *W. Ord*[110] zwei neue Krankheitsfälle gleicher Art. Bei der Obduktion hatte er Atrophie der Schilddrüse und eine mucinös-gelatinöse Beschaffenheit der Haut gefunden. Wegen dieser Veränderung der Haut nannte er die Krankheit Myxoedema. In Deutschland hatten *Mosler*[105] 1855 und *Werner*[153] 1869 ähnliche Fälle beobachtet, aber erst später beschrieben. *Charcot*[33] gab im Jahre 1881 der Krankheit den Namen Cachexie pachydermique. Lange blieb die Pathogenese des Leidens dunkel. Anfangs wurde die myxoide Entartung des Bindegewebes als die Ursache der Krankheit angesehen, welche auch das Gehirn in Mitleidenschaft ziehe. Später hielt man das Leiden für eine Nervenkrankheit, für eine Erkrankung des Rückenmarkes, des Sympathicus, ja sogar für eine Art *Bright*scher Krankheit. Das große Interesse, welches diese Krankheit erregte, erhellt daraus, daß die Clinical Society in London im Jahre 1883 eine eigene Myxödemkommission wählte, welcher die hervorragendsten englischen Ärzte, u. a. *Ord, Horsley, Semon, Halliburton, Mackenzie* und *Hadden* angehörten. Diese Kommission prüfte 109 Krankheitsfälle dieser Art während eines Zeitraumes von 4 Jahren. Vor dem Urteilsspruch dieser Kommission war jedoch das Rätsel durch andere Forscher gelöst worden.

Reverdin[126] beobachtete 1882 einen eigentümlichen kachektischen Zustand nach totaler Kropfexstirpation. Unabhängig hiervon und fast gleichzeitig war auch *Kocher*[78] zu ähnlicher Erkenntnis gelangt. Die nach der Totalexstirpation des Kropfes auftretenden Krankheitserscheinungen ähnelten dem Myxödem, sie wurden daher „Myxoedème postopératoire“ oder Cachexia strumipriva genannt. Den genauen Erhebungen von *Lardy*[86] und *Ewald*[44] zufolge ist eigentlich *Kocher* das Verdienst zuzuschreiben, die Kachexie erkannt und gewürdigt zu haben. *F. Semon*[139] stellte im Jahre 1883 die Behauptung auf, daß Myxödem und Kretinismus verschiedene Entwicklungsstadien desselben Leidens wären, welches durch Verlust der Schilddrüsenfunktion entstehe. Zahlreiche Tierexperimente der Folgezeit brachten den Beweis, daß der Verlust der Schilddrüse dem Myxödem ähnliche Symptome bedinge. Erwähnt muß werden, daß schon lange vor *Reverdin* die Gefährlichkeit der Schilddrüsenexstirpation an Tieren und die durch die Operation entstehenden Folgen (Blödsinn) von *Astley-Cooper* (zitiert nach *v. Eiselsberg*) und *Schiff*[133] (1859) erkannt worden waren, daß jedoch diese Versuche völlig in Vergessenheit gerieten.

I. Das idiopathische Myxödem.

Ätiologie.

Gewöhnlich unterscheidet man das Myxoedema adultorum, das Myxödem der Erwachsenen, von dem Myxoedema infantum, dem infantilen oder juvenilen Myxödem. Eine schärfere Altersgrenze kann diesbezüglich nicht angegeben werden, denn in jedem Lebensalter, von frühester Kindheit an, kann die Krankheit auftreten. Ein Unterschied entsteht erst dadurch, daß bei den im Kindesalter Erkrankten deutliche Entwicklungsstörungen, hauptsächlich den Wuchs, die Physiognomie und die Geschlechtsorgane betreffend, auftreten, welche den später Erkrankten fehlen. Im Grunde genommen ist die Abspaltung des congenitalen Myxödems, des sog. sporadischen Kretinismus, ebenfalls nicht notwendig, denn eine Sicherung, daß die Krankheit wirklich angeboren ist, kann nicht immer erbracht werden.

Die Pathogenese der Erkrankung wird als gesichert angesehen. Als Ursache des Myxödems muß der Verlust der Schilddrüsenfunktion bezeichnet werden. Als Beweis für diese Behauptung ist anzuführen, daß bei Obduktionen Myxödematöser die Schilddrüse atrophiert oder nicht entwickelt gefunden wurde, und bei Tieren verschiedenster Art durch Exstirpation der Glandula thyreoidea ein Krankheitsbild hervorgerufen wird, welches dem Myxödem äußerst ähnlich ist. Unbeabsichtigt wurde dieses Experiment auch beim Menschen ausgeführt indem bei Kropfoperationen die ganze Schilddrüse in Unkenntnis der entstehenden Folgen entfernt wurde und nachher ein Leiden sich entwickelte, welches vom Myxödem nicht unterschieden werden konnte.

Die Ursache für den Ausfall der Schilddrüsenfunktion ist jedoch nicht bekannt. Als ätiologische Momente werden heftige Gemütsbewegungen, Sorge, Kummer, Schreck und Aufregungen u. s. w. angeführt. Bei Traumen, welche als auslösende Ursachen der Erkrankung verzeichnet wurden, ist nicht das körperliche, sondern das damit verbundene psychische Trauma maßgebend. Eine Erklärung, wie diese psychischen Momente das Myxödem hervorrufen, ist nicht zu finden. Störungen in dem Geschlechtsleben des Weibes werden gleichfalls als Ursache beschuldigt. Tatsächlich kommt das Myxödem bei Frauen häufiger als bei Männern vor, und die Annahme, daß Beziehungen zwischen den weiblichen Geschlechtsorganen und der Schilddrüse bestehen, sind uralt. Englische und amerikanische Autoren führten die Erkrankung auf eine vorausgegangene Geburt oder auf Stillen zurück. Zahlreiche Geburten, insbesondere Fehlgeburten, endlich schwere Gebärmutterblutungen werden als Ursache angeführt. Ebensowenig wie diese Momente ist auch die Erkältung als Veranlassungsursache haltbar. *Buschan*[26], welcher eine Reihe von Fällen aus der Literatur anführt, deren Ursache eine Erkältung, insbesondere große Kälte gewesen sein soll, gibt als Notbehelf die Erklärung: „Vielleicht läßt sich annehmen, daß die plötzliche Rückstauung des Blutes bei Einwirkung intensiver Temperaturgrade gegen die entfernter gelegenen Organe hier auch

eine Hyperämie in der Schilddrüse hervorruft, die wiederum Veranlassung zu einer Störung ihrer normalen Funktion gibt.“ Diese Erklärung ist allerdings ein schwacher Notbehelf!

Die Tuberkulose wurde auch in Beziehung zum Myxödem gebracht. *Pel*[117] berichtet über häufiges Vorkommen von Tuberkulose in den Familien Myxödematöser, während *Greenfield*[54] und *Byrom-Bramwell*[22] als Todesursache Myxödematöser öfter Tuberkulose fanden. *v. Wagner*[151] beschuldigt Alkoholismus und Syphilis als ätiologisches Moment. Er beobachtete 2 Fälle im Anschluß an alkoholische Polyneuritis und 2 Fälle in Verbindung mit luetischer Erkrankung des Nervensystems. *Mendel*[101] lenkt die Aufmerksamkeit auf luetische Erkrankung der Schilddrüse. *R. Köhler*[82] berichtet über einen Fall von Myxödem mit gleichzeitigem Gumma der Thyreoidea. Die geringe Anzahl diesbezüglicher Fälle liefert keinen Beweis, da Tuberkulose, Lues und Alkoholismus viel zu häufig vorkommen. Im Falle *Köhler* braucht nicht die Lues die Ursache des Myxödems gewesen zu sein, sondern das Gumma der Schilddrüse, welches die Funktion der Drüse aufhob. Nach einer antisyphilitischen Kur verschwand das Gumma und gleichzeitig das Myxödem.

Buschan[26] und *de Quervain*[125] machten auf die Möglichkeit aufmerksam, daß Myxödem in einzelnen Fällen infolge Ausfall der Schilddrüsenfunktion durch eine akute Entzündung der Schilddrüse hervorgerufen werden könnte. Er zählt eine Reihe von Fällen der Literatur auf, in welchen sich Myxödem im Anschluß an eine Infektionskrankheit entwickelte, so z. B. nach Dysenterie, Pleuritis, Erysipel u. s. w. In ähnlicher Weise könnte nach seiner Meinung auch die Syphilis ursächlich wirken. Jedenfalls wären in Zukunft genaue Erhebungen zu pflegen, ob einem Myxödem nicht Infektionskrankheiten vorangingen.

In einer größeren Zahl von Fällen entwickelte sich aus einer *Basedow*schen Krankheit Myxödem. Etwa 20 diesbezügliche Fälle finden sich in der Literatur, darunter 4 von *Baldwin*[7] beschrieben. Mit Rücksicht auf die von vielen Autoren betonte antagonistische Natur dieser Krankheiten (Hyperthyreoidismus und Athyreoidismus) erscheint das Auftreten eines Myxödems nach Morbus Basedowii nicht erklärlich. *Buschan*[26] glaubt, „hier dürfte die den Morbus Basedowii begleitende Anschwellung der Schilddrüse zu einer Veränderung ihrer normalen Tätigkeit geführt haben“. *v. Wagner*[151] scheint es, „als würde die Rückbildung der Schilddrüsenhypertrophie, der natürliche Heilungsvorgang der *Basedow*schen Krankheit, zu weit gehen und in Atrophie der Drüse umschlagen“.

Begreiflicherweise kann eine Geschwulst der Schilddrüse, welche das Gewebe derselben zerstört, Myxödem veranlassen. *Köhler*[80] und *Ewald*[44] beschreiben einen Fall, in welchem eine Aktinomycesgeschwulst der Thyreoidea Myxödem hervorrief. Dagegen fand ich in der Literatur keinen sicheren Fall von Myxödem, welcher durch kropfige Entartung der Schilddrüse entstanden wäre, und doch spielt der Kropf beim Kretinismus, welcher dem Myxödem angeblich so nahe steht, eine wesentliche Rolle. Auch kommt der Kropf in jenen

Ländern, in welchen Myxödem häufiger verzeichnet wird, gleichfalls nicht allzu selten vor.

Der anhaltende oder intensive Gebrauch von Jodpräparaten soll in einigen Fällen Myxödem hervorgerufen haben. *Buschan*[26] erklärt das Auftreten dieser Krankheit durch eine Atrophie der Schilddrüse infolge der Jodeinverleibung. Ebenso unzuverlässig ist das Zurückführen des Leidens auf eine frühere Beschäftigung mit Cyankali, mit Sublimat sowie auf den häufigen Gebrauch von Abführmitteln u. s. w.

Eine Ursache für das Myxödem des höheren Lebensalters wäre vielleicht darin zu finden, daß die Funktion der Schilddrüse mit steigendem Lebensalter abnimmt, so daß es in einzelnen Fällen sogar zum Athyreoidismus kommt (*Horsley*[68]). *Ewald*[44] verweist direkt auf die große Ähnlichkeit vieler Erscheinungen der Alterskachexie mit jenem des Myxödems, „so daß man, wie *Vermehren* sagt, die Senilität teilweise einer Degeneration der Schilddrüse zur Last legen und sie als ein exquisit chronisches Myxödem charakterisieren, wie umgekehrt das letztere als prämature Senilität auffassen kann". Erwähnt muß jedoch werden, daß Myxödem in den mittleren Lebensjahren verhältnismäßig am häufigsten vorkommt. Es wäre nicht unwahrscheinlich, daß auch die Arteriosklerose eine Rolle in der Ätiologie der Krankheit spielt. Ich sah in zwei Fällen von Myxödem vorgeschrittene Arteriosklerose.

Buschan[26] verneint eine nervöse Belastung der Myxödematösen, während Morbus Basedowii eine hochgradige nervöse Prädisposition aufweist. *Ewald*[44] betont dagegen, daß Nervenkrankheiten in der Antezedenz ziemlich häufig, in etwa 25—30% (von 200 beobachteten Fällen), vorkommen. Ein hereditäres Moment wird vielfach angenommen (nach *Ord*[110] in 8%), ebenso über familiäres Vorkommen berichtet.

Vorkommen.

Das weibliche Geschlecht erkrankt häufiger an Myxödem als das männliche. Von 202 Fällen, welche *Buschan*[26] zusammenstellte, waren 163 = 80·8% Frauen und 39 = 19·5% Männer, nach *Murray*[107] kamen auf 370 Frauen nur 55 Männer. Über das Alter der Erkrankten orientiert folgende, von *Buschan* zusammengestellte Tabelle:

Beginn des Myxödems im Alter von . . .	10—20	20—30	30—40	40—50	50—60	60—70
	Jahren					
Myxödemkomitee . . .	3·1%	16·6%	32·3%	27·0%	17·7%	2·0%
Hun-Prudden	—	19·0%	35·7%	23·8%	13·0%	4·7%
Buschan	—	24·0%	43·0%	20·3%	10·1%	2·6%

Die meisten Krankheitsfälle sind somit zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr zu finden, während im höheren Alter die Zahl der Erkrankungen abnimmt.

Das Myxödem kommt anscheinend in allen Ländern, aber in ungleicher Häufigkeit vor. England und Nordamerika weisen die größte Zahl der bekannt gewordenen Fälle auf, doch ist auch in Frankreich die Erkrankung keine sehr seltene. Bei Juden und bei Negern wurde Myxödem ebenfalls beobachtet. In einzelnen Teilen Englands, vorwiegend in den nördlichen, in Schottland, der Bretagne scheint das Myxödem sogar gehäuft vorzukommen, während in anderen Ländern, besonders aber in den Gegenden, in welchen der Kretinismus endemisch ist, das Myxödem als große Seltenheit angesehen werden muß. In der kretinenreichen Steiermark ist das Myxödem außerordentlich selten. Das gehäuftere Auftreten der Erkrankung in einigen Gegenden berechtigt nicht, von einer Endemie zu sprechen. *Buschan*[26] bezieht sich in seiner Statistik (1896) auf 202 Fälle der Literatur, von welchen auf Deutschland kaum 2 Dutzend kommen, *Murray* (1900) auf 370 Fälle. Aus der Zahl der veröffentlichten Fälle kann natürlich nicht auf die Zahl der wirklich vorkommenden Fälle geschlossen werden, da die letztere, seit genauer Kenntnis der Krankheit in weiteren ärztlichen Kreisen, eine viel höhere ist.

Symptome.

Das Myxödem ist eine chronische Krankheit, welche sich so allmählich und schleichend entwickelt, daß anfangs weder der Kranke noch seine Umgebung eine Veränderung bemerkt und der Beginn der Erkrankung vielfach nicht sicher angegeben werden kann. Das sinnfälligste Merkmal ist die Veränderung der Haut, insbesondere jener des Gesichts. Eine Schwellung macht sich bemerkbar, das Gesicht erscheint gedunsen. Die Lider, vorwiegend die oberen, schwellen, die Lidspalte wird enger, die Nase wird breit und plump und die Lippen erscheinen aufgeworfen und verdickt. Im weiteren Verlaufe wölben sich die genannten Gesichtspartien wulstartig vor, die Nasolabialfalten verschwinden, die Unterlider und die Backen hängen sackartig herab und das Kinn wird massiger. Der Gesichtsausdruck wird allmählich eigentümlich stupid, plump, starr und kretinenhaft. Die Lidspalte wird durch die wulstförmig vorgewölbten Lider oft so enge, daß das Sehen erschwert wird. Nase, Lippen und Wangen färben sich zuweilen livid, während die übrige Gesichtshaut blaß, gelblich- oder schmutzigweiß erscheint. Die Stirnhaut schwillt gleichfalls, so daß die Falten verschwinden, in anderen Fällen ist eine stärkere Runzelung derselben mit hochstehenden Augenbrauen bemerkbar (*Murray*[107]). Das Mienenspiel geht völlig verloren, die Kranken sehen ausdruckslos, schläfrig, blöde aus.

In einzelnen Fällen schwillt die Haut des ganzen Körpers, in anderen nur an einzelnen Teilen. Zumeist werden auch die Hände plump, der Handrücken wird polsterartig aufgetrieben, ebenso die Finger, welche dadurch dick und kurz erscheinen. Die Hände sehen dann unförmig, tatzenartig aus. In

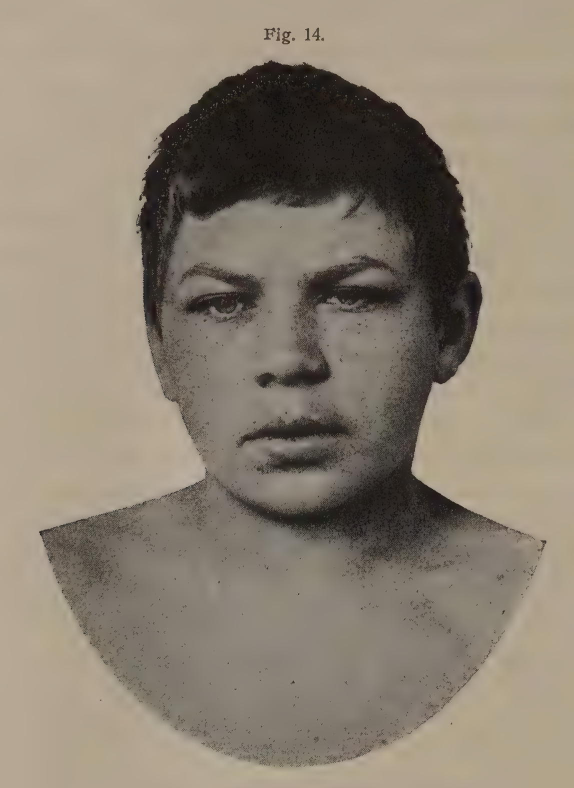
gleicher Art schwellen die Füße, besonders der Fußrücken, wie bei einem Ödem. Handschuhe und Schuhe werden zu klein. Die Streckseiten der Extremitäten, die Ellbogen und Kniegelenke sind vorwiegend an der Schwellung beteiligt, weiterhin die seitlichen Halspartien, aber auch die Haut der Brust, des Rückens und Bauches verdickt sich. Die Schlüsselbeingruben wölben sich vor, der Nacken schwillt an, so daß die Halskonturen verloren gehen und der dicke Kopf direkt auf dem Rumpf zu sitzen scheint. Der ganze Körper erhält in extremen Fällen ein massiges, plumpes Aussehen, welches noch mehr durch die schwerfälligen Bewegungen auffällt. Gewöhnlich verändert sich zuerst die Haut des Gesichtes. In mehr oder minder langer Zeit breitet sich die Schwellung auf die übrigen Teile der Haut aus. Selten beginnt die Veränderung an der Haut der unteren Extremitäten, um sich allmählich nach der oberen Körperhälfte auszubreiten. Bei fortschreitender Erkrankung nehmen zumeist auch die Schwellungen zu, doch kommt auch zuweilen ohne therapeutische Beeinflussung vorübergehend eine Abnahme derselben vor. Bei kalter Witterung nimmt die Schwellung öfter zu, bei warmer ab. Die geschwellte Haut fühlt sich eigentümlich derb und prallelastisch an, nach *Ewald*[44], wie harter Speck, nach *Mosler*[105], wie erstarrte Gelatine. Beim Eindruck des Fingers entsteht keine Delle wie bei gewöhnlichem Ödem. Die Haut ist von ihrer Unterlage wenig verschieblich. Das Aussehen der Haut ist blaß, hochgradig anämisch, oft mit einem Stich ins Gelbliche oder Graue, es wird als porzellanartig, alabasterähnlich, als wächsern bezeichnet. Die Haut der Extremitäten ist zuweilen marmoriert, an den periphersten Teilen blaurot und fühlt sich kalt an. Die myxödematöse Haut ist immer trocken, rauh und schuppt stark. Meist ist die Abschuppung eine kleienförmige, selten lamellöse. Beim Wäschewechsel kann ein wahrer Schuppenregen aus der Wäsche fallen (*Schotten*[136]). Die Abschilferung, im Winter meist am stärksten, betrifft die gesamte Körperoberfläche, auch den Kopf, den Gehörgang und selbst das Trommelfell. Durch die ununterbrochene Schuppung wird die Haut dick und rissig. Wahre Ödeme an den unteren Extremitäten stellen sich im vorgeschrittenen Stadium ein. Vor dem Tode können auch die Schwellungen zurückgehen. Die Haut wird sodann runzelig, schlaff und legt sich in dicke Falten.

Die Trockenheit der Haut ist auf ein Versiegen der Schweißsekretion zurückzuführen. Die Perspiratio insensibilis ist nach *Leichtenstern*[89] auf 40—60% der Norm herabgesetzt. Schweißausbruch läßt sich auch durch die gewöhnlichen Mittel nicht erzeugen, kaum eine feuchte Haut. Auch die Sekretion der Talgdrüsen ist auffallend vermindert. *Tiemann*[148] fand einen außerordentlich hohen Leitungswiderstand der Haut gegen den elektrischen Strom. *Erb*[42] dagegen ein normales Verhalten. Bemerkenswert ist auch der starke Haarausfall der Myxödemkranken. Der Schwund des Haupthaares kann bis zur Kahlköpfigkeit führen, dicke Haarzöpfe der Frauen schwinden bis auf dünne Strähne. Die Haare werden trocken, verlieren den Glanz und die Elastizität, sie brechen leicht. Die Augenbrauen, die Wimpern, der Bart, seltener die Achsel- und Schamhaare fallen aus. Die Behaarung der

männlichen Brust und der Extremitäten schwindet, selbst die Flaumhaare gehen aus, so daß die Haut in solchen Fällen ein eigentümliches Aussehen gewinnt. Zuweilen bleibt das Haupthaar vom Ausfalle verschont, und die übrigen Haare schwinden.

Die Nägel der Finger und Zehen werden rissig, glanzlos und brechen leicht.

Fig. 14.



H. K. 17 Jahre alt. Myxödem. (Eigene Beobachtung.)

Die Schleimhäute zeigen in vielen Fällen ähnliche Veränderungen wie die Haut. So ist die Schleimhaut des Mundes, des Rachens, des Kehlkopfes und der Nase geschwollen und blaß. Das Zahnfleisch ist aufgelockert, geschwellt und blutet leicht. Die Zunge ist dick, voluminös, rissig, mit tiefen Zahneindrücken versehen und schwer beweglich. Sie füllt die Mundhöhle aus. Das Schlingen und Sprechen ist dadurch wesentlich beeinträchtigt. Die Sekretion der Schleimhäute ist gleichfalls verringert. Die Kranken klagen über Trockenheit im Munde, Foetor ex ore ist recht häufig wahrzunehmen. Zuweilen soll die Tränensekretion verringert sein.

Die Zähne werden oft cariös und fallen leicht aus. Die schwere Beweglichkeit der Zunge veranlaßt schmutzige Zahnbelege. Einzelne Autoren berichten auch über ein Anschwellen der Schleimhäute des Genitales und des Rectums.

Neben den Hautveränderungen ist als gleich wichtiges charakteristisches Symptom des Myxödems die Beeinträchtigung der psychischen Fähigkeiten anzuführen. Eine geistige Trägheit wird fast nie vermißt. Anfangs klagen die Kranken nur über Müdigkeit und Mattigkeit, über die große Anstrengung, welche ihnen die geringste Bewegung verursacht. Bald aber zeigt sich Gleichgültigkeit und Teilnahmslosigkeit; ein Bedürfnis nach Ruhe und Schlaf stellt sich ein. Die Kranken sitzen still und schlaff zusammengesunken da, sie dämmern oder schlummern, antworten ungern auf Fragen und entbehren der früheren Willenskraft und des Entschlusses. Es besteht keine Melancholie, zum mindesten anfangs keine Einschränkung der Intelligenz, wohl aber Bedürfnis nach Ruhe. Selbst auf die Nahrungsaufnahme vergessen

Fig. 15.



Myxödem. 40 Jahre alt. Vor und nach der Behandlung. (Nach *Hertoghe.*)

die Kranken, sie äußern keinen Hunger, sie sitzen vor der vollen Schüssel und halten den Löffel in der Hand, ohne zu essen. Sie heben hinabgefallene Gegenstände nicht auf, sie halten das Buch, ohne zu lesen u. s. w. Das Gedächtnis hat anfangs selten gelitten, das Urteilsvermögen ist erhalten, die Auffassung und der logische Gedankengang unverändert. Die Kranken sind sich ihrer krankhaften Veränderungen bewußt, sie schämen sich ihres veränderten Aussehens, ihrer Schwerfälligkeit und geistigen Trägheit und sind deshalb ungesellig und scheu. Beim Fortschreiten der Erkrankung leiden aber die geistigen Fähigkeiten. Das Gedächtnis für nahe liegende Ereignisse seit der Erkrankung nimmt ab, während es für fernere Zeiten noch erhalten bleibt. Die Perceptionsfähigkeit wird geringer, ebenso die Konzentration des Gedankens. Es ist schwer oder bedarf intensiver Reize, um die Kranken aus ihrer Lethargie zu erwecken. Die Urteilskraft schwindet, die Kranken werden

mißtrauisch und störrisch. Nur in wenigen Fällen entwickeln sich, zumeist nach jahrelangem Bestehen der Krankheit, Demenz oder schwere psychische Störungen. Das Hinbrüten kann bei geringem Reiz bereits in hochgradige Erregung umschlagen. Die Myxödemkommission fand in der Hälfte aller Fälle Psychosen, und zwar in 22% akute Geistesstörungen und in 14% Wahnvorstellungen und Halluzinationen. Die Kranken schreien, Zornausbrüche stellen sich ein, ebenso auch hochgradige Erregungszustände mit Verfolgungs- und Größenideen. Periodisch auftretende Tobsuchtsanfälle wurden ebenfalls gelegentlich beobachtet. Nach *v. Wagner*[151] haben die Wahnideen den Charakter von Beeinträchtigungsideen, psychische Zwangszustände sind verhältnismäßig häufig. Er führt die auffällig oft beobachtete Agoraphobie auf das Zwangmäßige des Denkens in Verbindung mit der Unbeholfenheit der Kranken zurück. Anfangs können die Wahnideen von den Kranken noch korrigiert werden. Auch typische Bilder von echter Melancholie sind in den späteren Stadien der Erkrankung beschrieben worden. Während der Psychose kann der Wille zur Gewalttätigkeit vorhanden sein, doch kommt es, dem Charakter der Erkrankung entsprechend, nicht zu derselben. So bestand in einigen Fällen der Trieb zum Stehlen und Vagabundieren, der Antrieb Fürchterliches zu begehen, der Drang zum Selbstmord; trotzdem überwiegt die Energielosigkeit. Die psychischen Störungen können ohne Behandlung wieder schwinden, um gegebenenfalls wiederzukehren. Sie können auch dem Myxödem vorangehen, bzw. vor den charakteristischen Hautsymptomen einsetzen (*Pilcz*[119]). Über das Auftreten von epileptiformen Krämpfen, über Hemiplegie und Hemianästhesie im Verlaufe von Myxödem berichtet *Hirsch*[65]. Vielfach schwinden die Erregungszustände vor dem Tode und machen einer fortschreitenden Somnolenz, einem geistigen Torpor Platz. *Whitwell*[154] teilt Fälle von agonalem Koma und Krämpfen mit. Diese Anfälle von Koma bezieht *Hertoghe*[170] auf eine myxödematöse Infiltration des Gehirns und macht darauf aufmerksam, daß dieselben leicht mit urämischen Anfällen verwechselt werden können. Schwerere Psychosen dürften im Verlauf des Myxödems jetzt nur mehr sehr selten zur Beobachtung kommen, da ein frühzeitiges Erkennen der Krankheit und eine erfolgverheißende Therapie deren Auftreten verhütet.

Neben den psychischen Störungen kommen verschiedene nervöse Symptome gelegentlich zur Beobachtung. Vor allem sind Neuralgien an den verschiedensten Körperstellen zu nennen. Häufig sind Kopfschmerzen, welche sich bald in der Stirn-, bald in der Scheitel-, bald in der Hinterhauptgegend lokalisieren, außerdem Schwindel und Ohrensausen. Parästhesien, in Form von Ameisenlaufen, Brennen, dann Gefühl von Taubsein oder Eingeschlafensein der Glieder u. dgl. m. kommen vor. Die Kranken sind gegen Kälte überempfindlich und klagen über Verschlimmerung der Schmerzen durch Kälte. Anästhesien sind selten. Die Hautsensibilität ist erhalten, aber abgestumpft, die Sensibilitätsleitung verlangsamt. Mit Recht bezieht *v. Wagner*[151] die verlangsamte Reaktion auf den geistigen Torpor und nicht auf verspätetes Eintreten der Empfindung.

Nach *Ewald*[44] ist die Koordinationsfähigkeit vermindert. Gewöhnlich sind alle Reflexe, auch die Patellarreflexe, vorhanden. Zuweilen sind dieselben träge, fehlten aber in einigen Fällen vollständig. Die Hautreflexe fand *Hamilton*[59] gesteigert, während viele andere Autoren über ein Fehlen derselben berichten.

Wichtiger als die sensiblen Störungen sind die Erscheinungen seitens des motorischen Apparates. Als hervorstechendes Symptom des Myxödems ist die allgemeine motorische Schwäche anzusehen. Die Bewegungen sind langsam, schwerfällig, kraftlos und unbeholfen.

Lähmungen sind gewöhnlich nicht vorhanden, aber das Gefühl von Schwere in den Gliedern, die geistige Trägheit, die fehlende Energie verhindern jede rasche Bewegung. Die Kranken ermüden leicht und sind daher zu einer regelmäßigen Tätigkeit nicht zu bringen. Das Aufrichten im Bette, das Erheben vom Sitz gilt als unerhörte Anstrengung. Der Gang ist plump, tappend und watschelnd, wie beim Kretin.

Die Kranken gehen vornübergebeugt, unsicher, und fallen leicht hin. Wie bereits erwähnt, ist auch die Mimik gering. Die Veränderungen der Haut und die psychischen Störungen sind wohl die Ursache dieser motorischen Trägheit. Die Schrift ist plump. Die Kranken schreiben nur sehr ungern, außerordentlich langsam und häufig absetzend. Die elektrische Erregbarkeit der Muskulatur wurde von *Hun-Prudden*[70] und *Abrahams*[1] herabgesetzt, von *Manasse*[97] und *Rumpel*[130] normal gefunden. Erhöhte mechanische Erregbarkeit der Muskulatur konstatierte *Kräpelin*[84], *Erb*[42] dagegen eine Herabsetzung.

In vorgeschrittenen Fällen von Myxödem sind auch Sprachstörungen nicht selten. Wie bereits früher erwähnt, sind die Kranken einsilbig, sie sprechen nur sehr ungern, meist kurz, außerordentlich langsam und gedehnt, so daß zwischen den Silben Pausen entstehen. *Buschan*[26] führt die Störungen der Sprache in erster Linie auf eine Veränderung der lautbildenden Organe bei ungenügender Innervation zurück und glaubt, daß dieselben so charakteristisch sind, daß man aus der Sprache bereits die Diagnose stellen kann. *Meltzer*[99] schildert den Zustand „als ob die Sprachwerkzeuge eingefroren wären“. Die Stimme ist leise, heiser, oft undeutlich, auffallend tief und monoton. Die Fähigkeit zum Singen ist geschwunden.

Die Sinnesorgane sind beim Myxödem gleichfalls in Mitleidenschaft gezogen. In einem großen Teil der Fälle ist Schwerhörigkeit vorhanden. Dieselbe beruht vielleicht auf einer myxödematösen Veränderung der Schleimhäute wie solche *v. Wagner*[151, 152], und *G. Alexander*[2] im Ohr von Kretinen gefunden haben wollen. Genaue Untersuchungen des Gehörorganes Myxödemkranker fehlen bisher. Der Geruchsinn ist ebenfalls häufig abgestumpft, und *Hammond*[61] berichtet über eine Steigerung der Geruchsempfindung. Auch der Geschmack ist beeinträchtigt. Perverse Geschmacks- und Geruchsempfindungen sollen zuweilen vorkommen. Die myxödematöse Veränderung der Schleimhäute ist die wahrscheinliche Ursache der Anomalie beider Sinnesorgane. Das Auge verliert in einzelnen Fällen gleichfalls seine Schärfe, das Gesichtsfeld ist kon-

zentrisch eingeengt. Opticusatrophie, Neuroretinitis, Ödem der Retina wurde vereinzelt beobachtet.

Die Atmungsorgane weisen keine charakteristischen Merkmale auf, ebenso ist von Seite des Circulationsapparates nur weniges zu berichten. Pathologische Befunde am Herzen sind nur zufällig. Der Spitzenstoß ist bei myxödematöser Veränderung der Haut schwach fühlbar, die Herztöne meist sehr leise. Der Puls ist klein, schwach tastbar, leicht unterdrückbar, eher verlangsamt.

Myxödemkranke klagen oft über Verdauungsstörungen. Sie leiden an Appetitmangel, an Übelkeiten, zuweilen an Erbrechen und Meteorismus. Das Durstgefühl ist häufig gesteigert. Ein träger Stuhlgang ist meist vorhanden, selten Diarrhöe. *Garnier* und *Lebret*[51] fanden die Funktionen der Niere, Leber und des Darmes auffallend verlangsamt. Methylenblau wurde durch Darm und Niere wesentlich langsamer als normal ausgeschieden.

Der Geschlechtstrieb ist in den meisten Fällen erloschen. Menstruationsstörungen werden häufig beobachtet. Gewöhnlich sind die Menses unregelmäßig und spärlich, zuweilen kommt es auch zur vorzeitigen Menopause. Nur in wenigen Fällen wird über starke Blutungen berichtet. Die Geschlechtsorgane, vorwiegend die weiblichen, weisen atrophische Veränderungen auf, dagegen wurden die Mammae in einigen Fällen als außerordentlich stark entwickelt angegeben. Wie bereits erwähnt, schwinden während des Bestehens der Krankheit die Schamhaare, und die Haut der Genitalien zeigt die myxödematöse Veränderung Myxödemkranke sind nicht steril. *Kirk*[76] beobachtete eine Kranke mit 13, eine andere mit 8 Kindern im Verlaufe des Leidens. *Hun* und *Prudden*[70] zählten bei 64 verheirateten Frauen mit Myxödem 300 Kinder und 29 Aborte.

Unter den Symptomen des Myxödems wird das Fehlen der Schilddrüse angeführt. Die Atrophie dieses Organes kann durch Palpation aber nie einwandfrei sichergestellt werden.

Die Körpertemperatur Myxödematöser ist sehr häufig subnormal. Die Kranken klagen ohne Notwendigkeit über Kälte, lieben warme Kleider und die Nähe des stark geheizten Ofens. Der Schlaf ist fast nie gestört, meist tief und von langer Dauer.

Das Blut wurde in einer größeren Zahl von Fällen (s. *Buschan*[26] und *A. Magnus-Levy*[94]) untersucht. Zunächst wurde eine herabgeminderte Zahl von roten Blutkörperchen und ein geringer Hämoglobingehalt des Blutes gefunden. Gelegentlich sind aber auch hohe Werte nachgewiesen worden (*Magnus-Levy*: 5,600.000 Erythrocyten und 97% Hämoglobin). Abnorme Größen der roten Blutkörperchen bis fast 10 μ wurden in einem Falle beobachtet. *Lebreton* und *Vaquez*[87] fanden einzelne kernhaltige rote Blutkörperchen und Eosinophilie. Über das Verhalten der weißen Blutkörperchen liegen völlig widersprechende Befunde vor. Häufiger wird über Leukocytose berichtet. *Bence* und *Engel*[14] beobachteten in 5 Fällen Lymphocytose und Eosinophilie, welche sie auf eine lymphoide Metaplasie des Knochenmarkes bezogen. Die Eosino-

philie entsteht nach ihrer Ansicht infolge der durch das Myxödem in die Circulation gelangten positiv chemotaktischen Substanzen. Auch *Huguenin*[168] konstatierte in 3 Fällen von Myxödem eine beträchtliche Vermehrung der eosinophilen polymorphkernigen Leukocyten. *Th. Kocher*[167] fand fast immer Leukopenie, Verminderung der neutrophilen Leukocyten und relative und absolute Lymphocytose (30—40%). Eosinophilie war selten. Das Blut zeigte Beschleunigung der Gerinnung. Über ein ähnliches Blutbild berichtet auch *Fonio*[169]. Hämorrhagien der Haut und Schleimhäute sollen nicht selten sein.

Die Menge des Harns ist in der Regel vermindert, nur ausnahmsweise wird über eine Vermehrung berichtet. Letztere ist gewöhnlich das Zeichen einer Besserung, bzw. Heilung nach entsprechender Therapie. Das specifische Gewicht ist meist niedrig, selten höher als normal. In vielen Fällen (nach *Pel* in 20%, nach *Ewald*[44] in einem Sechstel der Fälle) wird im Harn Eiweiß nachzuweisen sein, gewöhnlich handelt es sich nur um Spuren. Bei thyreoidektomierten Tieren wird gleichfalls häufig Eiweißausscheidung gefunden. Von *Byrom-Bramwell*[22] wurde einmal nur Serumglobulin bei fehlendem Albumin und in einem anderen Falle reichlich Pepton gefunden. In einem Falle von infantilem Myxödem fand *Guérin* (zitiert nach *Buschan*[26]) ein „Nucleoalbumin von ganz besonderer, bisher noch nicht bekannter Art“. Mucin wurde nur in einem Falle von *Bramwell*[23] im Harn Myxödemkranker nachgewiesen. Zucker wurde bei Myxödem in einigen Fällen gefunden (*Campbell*[29], *Jürgnes*[72]. *Bramwell*[23], *Magnus-Levy*[94], *Luxemburg*[91]). Auch alimentäre Glykosurie nach geringen Gaben von Sirup wurde beobachtet (*Garnier* und *Lebret*[51]). Diese gelegentliche Glykosurie steht in Widerspruch mit der Ansicht von *Magnus-Levy*[95], welcher auf Grund eigener und fremder Untersuchungen des Harns bei Schilddrüsenerkrankungen annahm, „daß eine Verstärkung der Schilddrüsenwirkung im Körper den normalen Verbrauch der Kohlenhydrate, oder, vorsichtiger ausgedrückt, die vollständige Retention des Zuckers im Organismus erschwert“. Die im Harn Myxödematöser gefundene Zuckermenge war stets gering (im Falle von *Magnus-Levy* 0·1—0·2% Glucose, nachgewiesen durch Drehung, Reduktion, Gärung und Osazon).

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Stoffwechsels bei Myxödem. Der Gesamtstoffwechsel ist herabgesetzt. Trotz geringer Nahrungsaufnahme ist keine Körpergewichtsabnahme, eher eine Zunahme nachweislich. Der Stoffumsatz ist geringer als der körperlichen Trägheit der Kranken entsprechen würde, in schweren Fällen wird kaum die Hälfte der Norm erreicht. In Übereinstimmung mit der meistens geringen Nahrungsaufnahme ist auch der Stickstoffumsatz unbedeutend (*Leichtenstern*[89], *F. Vermehren*[158], *G. Treupel*[149], *Magnus-Levy*[93]). In den Versuchen von *A Steyrer*[144] richtete sich die Calorienproduktion des Myxödematösen nach der Nahrungszufuhr und blieb der Stickstoffumsatz bei verhältnismäßig großer Nahrungszufuhr gering. In solchem Falle kann daher Stickstoffansatz erfolgen. *Magnus-Levy*[93] glaubt, daß ein Teil des während des Versuches im Körper zurückgehaltenen Stickstoffes nicht in den Zellen, sondern in den krankhaften, die Gewebe durch-

tränkenden Säften Platz findet. Durch die geringe Nahrungsaufnahme wird der verringerte Eiweißumsatz ausgeglichen.

Der Sauerstoffverbrauch war nach *Magnus-Levy*[93] in 4 Fällen in der Ruhe auf die Hälfte der Norm herabgesetzt, in 3 Fällen aber vermindert. Der Gaswechsel ist im allgemeinen niedrig. *v. Bergmann*[16] berücksichtigte neben einer exakten Stoffwechselbilanz auch die respiratorische Ausscheidung und fand den Stoffumsatz außerordentlich gering.

Über die Verteilung des Stickstoffes im Urin Myxödematöser sowie über die verschiedenen Aschenbestandteile des Harns liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Die erhaltenen Resultate stimmen jedoch nicht überein, so daß eine richtige Beurteilung dieser Verhältnisse nicht möglich ist. Eine kurze Übersicht der Befunde sei nachfolgend gegeben.

Die Ausscheidung des Harnstoffes im Urin Myxödematöser ist anscheinend normal. Nach *Ord* und *White*[111], *Haushalter* und *Guérin*[63], *Widal* und *Javal*[155] und *Houghhardy* und *Langstein*[67] schwankt der Stickstoff des ausgeschiedenen Harnstoffes zwischen 80—95% des Gesamtstickstoffes. *Fournier*[49], *Ponndorf*[124], *Hadden*[57], *Harley*[62], *Mendel*[101] und *Mosler*[105] fanden relativ niedrige Werte, *Erb*[42] und *Treupel*[149] dagegen reichliche Harnstoffausfuhr. Der Gehalt des Harns an Ammoniak ist gegen die Norm nicht verändert (*Magnus-Levy*[93], *Houghhardy* und *Langstein*[67]). Die Harnsäureausscheidung ist auffallend niedrig (*Mosler*[105]). *Magnus-Levy*[93] und *Haushalter* und *Guérin*[63] fanden eine Vermehrung, und *Abrahams*[1] und *Kowálewski*[83] eine beträchtliche Zunahme der Urate. Die Aminosäurefraktion ist nach *Houghhardy* und *Langstein*[67] normal. In einem Falle von Myxödem bestimmte *Magnus-Levy*[94] auch die Alloxurbasenausscheidung und fand nach einer allerdings nicht einwandfreien Bestimmungsmethode höhere Werte.

Auch die Aschenbestandteile des Harns weisen bei Myxödem keine wesentlichen Unterschiede gegen die Norm auf. Der Gehalt an Phosphorsäure wird als vermindert angegeben (*Mosler*[105], *Ponndorf*[124], *Rieß*[127]). *Magnus-Levy*[94] fand die Phosphorsäure im Urin und den Faeces in normaler Menge. Über den Stoffwechsel der alkalischen Erden liegen nur sehr wenig Zahlen (*Magnus-Levy*[94], *Haushalter* und *Guérin*[63], *Houghhardy* und *Langstein*[67]) vor, welche kein abschließendes Urteil gestatten. Die Chlorausscheidung im Harn ist nach *Mosler*[105] vermindert, nach *Haushalter* und *Guérin*[63] vermehrt. *Benjamin* und *Reuß*[15] konstatierten eine Verminderung der Phosphorausscheidung, dagegen keine des Calciums und Chlors. Die Ausnutzung der Nahrung kann als normal bezeichnet werden. *Vermehren*[158] fand eine schlechte Ausnutzung von Stickstoff, *Andersson*[4] von Stickstoff und Fett.

Verlauf der Krankheit und Prognose.

Das Myxödem ist eine ausgesprochen chronisch verlaufende Krankheit. Sie beginnt so allmählich, daß sie anfangs nicht erkannt werden kann. Oft erreicht sie erst nach vielen Jahren den Höhepunkt der Entwicklung mit den früher geschilderten ausgeprägten Symptomen. Anfangs sind nur geringe

Übelkeiten, Appetitlosigkeit, Verstopfung, auffallendes Kältegefühl, Mattigkeit, Schlafsucht und allgemeines Unwohlsein als Klagen der Kranken zu verzeichnen. Die beginnende und langsam zunehmende Gedächtnisschwäche fällt meist nicht auf. Das erste die Diagnose sichernde Krankheitssymptom ist die charakteristische Hautveränderung. *Blaise*[18] berichtet zwar über einen Fall, in welchem die myxödematöse Hautschwellung erst 16 Jahre nach Beginn der Erkrankung auftrat. Die Hautschwellung macht sich zumeist im Gesichte bemerkbar, insbesondere in der Mitte desselben, den Augenlidern, der Nase und den Lippen. Die psychischen Symptome setzen ebenfalls allmählich, in verschieden langem Zeitabschnitt ein. Leichte Formen, welche meist nur geringe Hautveränderung, aber keine ausgeprägten psychischen Symptome aufweisen, werden als Myxoedema frustrum (Myxoedème fruste, Hypothyroidie bénigne chronique) bezeichnet.

Ohne therapeutischen Eingriff ist der Ausgang der Krankheit ein langsames Siechtum. Wenn nicht eine zufällige Krankheit den Exitus herbeiführt, können die bedauernswerten Kranken zwei bis drei Jahrzehnte dahinsiechen. *Morvan*[103] berechnete in der vortherapeutischen Zeit die durchschnittliche Lebensdauer mit 16½ Jahren. Ein rapider Verlauf (*Schwaß*[137] ½ Jahr) ist selten. Marasmus, Herzschwäche oder interkurrente Krankheiten (Pneumonie, Tuberkulose) waren in jener Zeit, als eine erfolgreiche Therapie unbekannt war, die Todesursachen.

Über das von einigen Autoren beschriebene Spätstadium des Myxödems, in welchem die Schwellungen der Haut verschwinden, die Haut welk und faltenreich wird, die übrigen Symptome, insbesondere die psychischen Störungen aber fortbestehen, fehlen einwandfreie Schilderungen. Jedenfalls wurde dieses atrophische Stadium nur in früherer Zeit, welche keine erfolgreiche Therapie kannte, in seltenen Fällen beobachtet.

Die Prognose galt einst, da eine specifische Therapie noch unbekannt war, als ungünstig. Nur in wenigen Fällen wurde damals eine Heilung beobachtet. Seit Einführung der Schilddrüsenbehandlung ist die Prognose nicht mehr ungünstig. Eine vollständige und bleibende Heilung ist jedoch nur in einem kleinen Teil der Fälle möglich. Bei Aussetzen der Therapie rezidiviert die Erkrankung, so daß die Kranken eine fortlaufende Behandlung benötigen.

Diagnose.

In ausgesprochenen Fällen und in vorgeschrittenem Stadium des Myxödems bereitet die Diagnose keine Schwierigkeit. Im Beginne der Erkrankung, besonders bei noch fehlenden oder wenig ausgeprägten Hautveränderungen ist das Erkennen schwierig. Die Gemütsverstimmung, Trägheit, Schwerfälligkeit, das blasse Aussehen des Kranken bieten anfangs selten Veranlassung, an Myxödem zu denken. Sobald aber die eigentümliche Schwellung der Gesichtshaut deutlich wird, braucht kein Zweifel über die Diagnose mehr zu bestehen.

Ödeme der Haut bei chronischer Nephritis sind differentialdiagnostisch nicht schwer vom Myxödem zu unterscheiden. Die ödematöse Haut zeigt bei

Druck eine Delle, sie ist härter und gespannter und schuppt nur selten. Die Ödeme können bei Nierenentzündung zuerst in den Lidern auftreten und die Gesichtsfarbe ebenso blaß wie beim Myxödem sein, aber bei der letztgenannten Erkrankung schwillt auch die Nase und die Gegend um den Mund meist gleichmäßig. Beim Myxödem kann Albuminurie vorhanden sein, aber es fehlen die Nierencylinder im Sediment, und dem Puls mangelt die Härte.

Eine Verwechslung des Myxödems mit Fettsucht ist gleichsfalls nicht leicht möglich, da die Fettanhäufung bei Adipositas zumeist gleichmäßig ist, die Hautschwellung bei Myxödem aber gewöhnlich an bestimmten Körperteilen auftritt. Auch fehlen bei Fettsucht die psychischen Symptome. Die in früherer Zeit von einzelnen Autoren (*Chataloff*, *Leichtenstern*[89]) vermutete nahe Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und Fettbildung und die Verwandtschaft von Myxödem und Obesitas kann als abgetan betrachtet werden. Die Adipositas dolorosa (*Dercum*sche Krankheit) wurde als eine Erkrankung beschrieben, welche myxödemähnliche Symptome besitzt. Eine Verwechslung dieser Erkrankungen ist jedoch kaum zu befürchten, da der Habitus der Kranken völlig verschieden ist.

Die fehlenden psychischen Veränderungen verhindern, daß Myxödem mit lokalen Hautaffektionen (Sklerodermie, circumscriptes Hautödem u. s. w.) verwechselt werden kann. *Ewald*[44] macht allerdings auf die Schwierigkeiten aufmerksam, ein sog. specifisches oder indurativers Ödem auf syphilitischer Basis (*Fournier*), oder ein stabiles Ödem nach habituellem Erysipel, ein stabiles erysipeloides Ödem (*Lassar*) bei Personen mit schwachem Intellekt und durch Alter oder sonstige Veranlassungen bedingtem Haarschwund und trockenen, spröden Hautdecken vom Myxödem zu unterscheiden.

Die Akromegalie hat mit dem Myxödem dadurch eine Ähnlichkeit, daß eine Anschwellung der Weichteile gleichfalls eintritt, so besonders an den Extremitäten und am Unterkiefer, doch bleibt die Haut bei Akromegalie feucht, der Haarwuchs ändert sich nicht und psychische Symptome fehlen. *v. Wagner*[151] betont, daß beiden Krankheiten die Neigung zur Bildung von Pseudolipomen gemeinsam sei.

In der Entwicklungsperiode ist Myxödem, wie bereits erwähnt, allerdings nicht sicher zu erkennen, höchstens zu vermuten. In allen zweifelhaften Fällen wird aber die Diagnose durch vorsichtig eingeleitete Schilddrüsenbehandlung rasch zu sichern sein.

Pathologische Anatomie.

Seit Einführung der erfolgreichen Schilddrüsentherapie gehören Sektionen Myxödematöser zu großen Seltenheiten. Die aus der vortherapeutischen Zeit stammenden Sektionen sind weder vollständig und genau, noch histologisch erschöpfend durchgeführt. Die englische Myxödemkommission des Jahres 1883 berichtet über 31 Todesfälle, aber nur über 15 Obduktionen.

Die Schilddrüse wurde zumeist verkleinert aufgefunden. Nicht nur das Volumen, sondern auch das Gewicht ist wesentlich verringert. Statt des Normalgewichtes von 30—60 *g* fand *Barling*[8] ein solches von 8 *g*, *Ponfick*[123] nur 4 *g*. In dem Falle *Burchardts*[25] fehlte die Thyreoidea vollständig. Selten ist eine durch Kropfentartung funktionsuntüchtige Schilddrüse vorhanden (*Schwaß*[137], *Robinson*[128], *Cunningham*[35]). Die Schilddrüse ist meist hart, bleich, auf der Schnittfläche von gelbweißer Farbe, strukturlos. Eine bindegewebige Wucherung mit Untergang des Drüsengewebes läßt sich mikroskopisch in fast allen Fällen sicherstellen. Die Atrophie kann bis zu vollständigem Schwund des Parenchyms geführt haben. Die Alveolarwände zeigen zuweilen Infiltration von herdweise angeordneten Rundzellen. In Spätstadien finden sich nur wenige Drüsenbläschen, einzelne Inseln von kolloidhaltigen Follikeln oder als Überrest der Alveolen Haufen körnig zerfallenen Epithels. Verschiedene Degenerationserscheinungen der Drüsenzellen sind nachweislich, insbesondere Verfettung. Die Blutgefäße veröden gleichfalls und besitzen eine verdickte Wand (*Buchanan*[24]).

v. Eiselsberg fand in seinem Fall: „An den Follikeln ist die Zahl der Epithelien durch Zerfall der Zellen unter gleichzeitiger Abnahme der Kernfärbung erheblich reduziert. Der Epithelverband ist ein sehr lockerer, die Epithelien haben sich oft von der Follikelwand in ganzer Ausdehnung abgelöst. An anderen Stellen sind sie völlig zu grunde gegangen, so daß Kolloidtropfen frei im Bindegewebe liegen. Das Kolloid zeigt eine eigentümliche, tropfenartige Beschaffenheit, es hat die sonst charakteristische Starrheit verloren, die Randvakuolen sind verschwunden; es scheint, als ob das Kolloid durch Verflüssigung und Resorption allmählich zum Schwund gebracht wird. Das Zwischengewebe ist ganz ödematös durchtränkt und äußerst kernarm; es enthält spärliche Fibrillen."

Da für das Myxödem nur der Funktionsausfall der Schilddrüse maßgebend ist, kann diese Drüse gelegentlich auch durch Tumoren, Lues u. s. w. zerstört worden sein. Entsprechend diesen Zerstörungsursachen wird das anatomische Bild ein anderes, als bisher geschildert, sein müssen.

Über das Verhalten der Epithelkörperchen fehlen Angaben vollständig. Der heutigen Anschauung entsprechend müßten diese funktionstüchtig sein, da dem Myxödem Tetaniesymptome mangeln.

Veränderungen, welche im Gehirn, den Gehirnhäuten und im Rückenmark gefunden wurden, sind zufällige, nichtcharakteristische Befunde (*Whitwell*[154]). An den großen Nervenstämmen beobachtete man öfter diffuse Neuritis. Die Hypophysis cerebri wurde in einigen Fällen stark vergrößert nachgewiesen (*C. Beadles*[13], *Murray*[107], *Boyce*[20] und *Ponfick*[123]). Dagegen war in einem Falle *Ponficks* der drüsige Anteil der Hypophyse geschwunden, der nervöse Teil jedoch erhalten.

Die Haut ist „auf dem Durchschnitt verdickt und sieht durchscheinend aus, wie wenn sie mit einer halbflüssigen Substanz durchtränkt wäre"

(*v. Wagner*[151]). Die Bindegewebsfasern des Coriums sind verdickt und auseinandergezerrt, das subcutane Fettgewebe vermehrt. *Virchow*[161] fand Kernreichtum und gehäufte Zellteilung, wie bei Granulationsgewebe. *Unna*[150], *Hirsch*[65] und *Cushier*[37] beschrieben amorphe, krystalloide Bildungen, glänzende, stark lichtbrechende Körper in der Haut, welche vom Erstgenannten als Niederschläge oder Gerinnungen der mucinartigen Intercellularsubstanz aufgefaßt wurden. Ein abschließendes Urteil aus diesen wenigen Befunden ist jedoch nicht möglich. Die Schweiß- und Talgdrüsen sowie die Haarfollikel atrophieren infolge der Hyperplasie des interstitiellen Bindegewebes der Haut. Die Blutgefäße der Haut weisen entzündliche Vorgänge auf. Die Befunde der Haut hängen von dem Stadium der Erkrankung ab.

Die eigentümliche Beschaffenheit der myxödematösen Haut wurde von *Ord*[110] auf gehäufte Menge von Mucin bezogen. *Halliburton*[58] und *Harley*[62] wiesen große Mengen von Mucin in der Haut und in den Organen (Leber, Gehirn, Nieren, Herzmuskel und Sehnen), *Buzdygan*[28] im Mageninhalt nach beendeter Verdauung, *Bramwell*[23] im Harne nach. *Hun* und *Prudden*[70], ebenso *Lebreton*[98] mißglückte dagegen der Nachweis. Über die Natur des Körpers, welcher als „Mucin" angesprochen wurde, ist nichts Näheres bekannt. *Magnus-Levy*[93] hält jedoch den Nachweis dieses Körpers trotzdem für wichtig, da derselbe in Organen gefunden wurde, welche denselben normal nicht enthalten. „In manchen Fällen ist also sicher eine pathologische Verschiebung in der chemischen Zusammensetzung nachweisbar, die nach den bisherigen, freilich noch spärlichen Untersuchungen bei anderen Krankheiten (*Halliburton*) nicht in d i e s e m Grade vorzukommen scheint." Gesichert erscheint der vermehrte Mucingehalt der Haut nicht. Eine diesbezügliche einwandfreie Untersuchung wäre daher wünschenswert.

Die übrigen Organe zeigen, soweit die wenigen und zumeist ungenauen Obduktionen erkennen lassen, keine für das Myxödem charakteristischen Befunde. In einzelnen Fällen wurden alle Organe normal gefunden. Das Herz wird öfter dilatiert und der Herzmuskel degeneriert beschrieben. Aorta und Kranzarterien zeigen häufig atheromatöse Erscheinungen. Nach *Ewald*[44] fehlt die für die senile Kachexie so charakteristische Atrophie des Intestinaltraktes beim Myxödem. Interstitielle Nephritis wurde von einigen Autoren gefunden, ebenso Veränderungen der Nebennieren (*Hun-Prudden*[70] fettige Degeneration, *Barling*[8] Atrophie). Uterus und Geschlechtsdrüsen sind zuweilen atrophiert.

II. Cachexia strumipriva

(Cachexia thyreopriva, Myxoedème postoperatoire).

Wie bereits erwähnt, beobachteten *Kocher*[78] und *Reverdin*[126] nach der Totalexstirpation des Kropfes in einzelnen Fällen schwere Erkrankungen der Operierten, welche sich hauptsächlich in Schwäche, trauriger, niederge-

schlagener Stimmung, Blässe und eigentümlichen Ödemen charakterisierten. Die Übereinstimmung des Krankheitsbildes mit demjenigen des Myxödems wurde rasch erkannt. Daß der Verlust der Schilddrüsenfunktion die Ursache sei, wurde durch zahlreiche Tierexperimente und durch den Schwund der Krankheitserscheinungen nach Einverleibung von Schilddrüse festgestellt. Die Erscheinungen der postoperativen Tetanie, welche einst auch dem Verlust der Schilddrüse zugeschrieben wurden, haben mit dem postoperativen Myxödem nichts gemeinsam, sondern beziehen sich auf den Verlust der mit der Schilddrüse gleichzeitig entfernten Epithelkörperchen. In vielen Fällen von Cachexia strumipriva wurde nicht nur die ganze Schilddrüse, sondern auch die Epithelkörperchen mitentfernt, so daß sich neben den Symptomen des Myxödems auch jene der Tetanie geltend machten. Im folgenden werden nur die durch operativen Verlust der Schilddrüse bedingten Krankheitserscheinungen beachtet werden.

Nur in wenigen Fällen läßt sich eine Krankheit des Menschen durch einen experimentellen Eingriff beim Tiere so fast übereinstimmend hervorrufen, wie das postoperative Myxödem. Es handelt sich eben um eine Erkrankung, welche durch reine Ausfallserscheinungen verursacht wird. Die Ausfallserscheinungen sind jedoch bei den verschiedenen Tiergattungen nicht gleich und treten auch verschieden spät nach der Operation auf. Treten sie nur unvollständig auf oder fehlen sie völlig, dann muß angenommen werden, daß entweder Reste der Drüse oder akzessorische Drüsen erhalten blieben. Die Versuche erstreckten sich nicht nur auf Affe, Hund, Katze, Kaninchen, Ratte, Schaf, Ziege, Schwein u. s. w., sondern auch auf niedere Tiere (*Schiff*[133], *Horsley*[68], *Hofmeister*, *v. Wagner*[151], *v. Eiselsberg* u. a. m. Literatur s. bei *v. Eiselsberg*). Fast übereinstimmend findet sich nach totaler Schilddrüsenexstirpation bei den Tieren eine myxödematöse Veränderung der Haut, Ausfall der Haare, Rauhigkeit der Behaarung, Trockenheit der Epidermis und ein apathisches Verhalten. Die Tiere sind träge, unbeholfen und ungeschickt in ihren Bewegungen. Beim wachsenden Tiere kommt es zu ausgesprochenen Wachstumstörungen, insbesondere zu einer Hemmung des Längenwachstums. Die Röhrenknochen wachsen nur wenig, werden dagegen dicker und plump, der Schädel wird kurz und plump. Trophische Störungen an den Zähnen und Hörnern stellen sich ein und die Genitalien verkümmern. An der Aorta findet sich ausgeprägte Arteriosklerose. Die Angabe einiger Autoren über eintretende Anämie bedarf der Nachprüfung mit neuzeitlichen Methoden.

Von Interesse sind die Befunde der Untersuchungen von *Schlagenhaufer* und *v. Wagner*[134] an der Haut thyreoidektomierter und kretiner Hunde. Sie fanden eine von den Bindegewebsbalken sich scharf abhebende Substanz, welche sich teils in dünnen Streifen zwischen die Bindegewebszüge hineinschiebt und verzweigt, teils an einzelnen Stellen, besonders um die Talgdrüsen herum, sich in größeren Massen ansammelt. Diese Substanz macht bei stärkerer Vergrößerung den Eindruck eines Niederschlages oder Koagulums. Nach Ansicht der Autoren handelt es sich um eine in der lebenden Haut in halbflüssigem,

kolloidem Zustande vorhandene Substanz, welche bei Absterben oder durch Einwirkung der angewandten Reagenzien koagulierte. In der Cutis fand sich, besonders in der Nähe der beschriebenen Substanz, eine größere Menge von Mastzellen.

Die Cachexia strumipriva ist nun nichts anderes als ein unbeabsichtigtes Experiment am Menschen. Die Totalexstirpation der Schilddrüse wurde in früherer Zeit, als die mit dieser Operation verbundenen Gefahren nicht bekannt waren, wegen Kropf ausgeführt. Es ist begreiflich, daß die Operation nicht mehr wie ehedem durchgeführt, und deshalb das operative Myxödem heute kaum mehr beobachtet wird. Die Totalexstirpation der Thyreoidea ist heute nur wegen bösartiger Neubildung gerechtfertigt. In solchem Falle müßte das etwa nachfolgende Myxödem in Kauf genommen werden. Auffallend ist, daß nicht jede Totalexstirpation von der thyreopriven Kachexie gefolgt wird. Das Londoner Myxödemkomitee zählte nur in 69 Fällen von 255 Totalexstirpationen, somit in 27% Myxödem. *Kocher*[78] machte die traurige Beobachtung 24mal unter 34, *Garré*[52] 31mal unter 67 Totalexstirpationen und *Baumgärtner*[11] 5mal unter 11 Fällen. Es ist jedoch erklärlich, daß nicht nach jeder Totalexstirpation Myxödem auftrat, denn es können immerhin noch kleine Reste der Schilddrüse zurückgeblieben sein oder die Nebenschilddrüsen die Funktion der Hauptdrüse übernommen haben. Diese akzessorischen Drüsen finden sich zuweilen an entlegenen Orten, so z. B. in der Trachea oder tief hinter dem Sternum. In einzelnen solchen Fällen wurde dann eine Hypertrophie dieser Nebendrüsen oder in übersehenen Thyreoidearesten eine Struma recidiva festgestellt. *Rotter*[129] und *Köhler*[80] glaubten, daß die Kachexie nur in jenen Ländern nach der Operation auftrete, in welchen eine Kropfendemie herrscht, da in diesen Gegenden die Operierten den endemischen Schädlichkeiten ununterbrochen ausgesetzt sind. *v. Wagner*[151] hält diese Annahme nicht in uneingeschränkter Weise für richtig. „Es wäre aber möglich, daß an solchen Orten der Ersatz der Schilddrüse durch akzessorische Drüsen nicht so leicht stattfinden kann, weil diese auch erkrankt sind. So könnte sich vielleicht die unzweifelhaft größere Häufigkeit des operativen Myxödems unter den Fällen der Schweizer Chirurgen erklären lassen."

Im Gegensatz hierzu kommt auch Kachexie in Fällen vor, in welchen die Thyreoidea nur zum Teil entfernt worden war. Der Schluß, daß in diesen Fällen der zurückgebliebene Schilddrüsenrest nicht mehr funktionsfähig war oder wurde, ist gewiß berechtigt. So fand *Kocher*[79] nach Exstirpation eines Lappens den anderen atrophisch. Über zwei diesbezügliche interessante Fälle berichtet auch *v. Wagner*[151]. *Seldowitsch*[138] und *Chamisso de Boncourt*[32] beobachteten das Auftreten von Myxödem nach Exstirpation eines Strumaknotens, welcher sich aus einer akzessorischen Drüse am Zungengrund entwickelt hatte. An der normalen Stelle fehlte das Schilddrüsengewebe in beiden Fällen. Es ist natürlich gleichgültig, welcher Schilddrüsenteil entfernt ist, Bedingung für das Ausbleiben des Myxödems ist nur das Erhaltenbleiben funktionstüchtiger Drüsenreste. Bei jeder Kropfoperation muß daher auf Erhaltenbleiben eines funktionsfähigen Teiles der Schilddrüse Bedacht genommen werden.

Symptome.

Die ersten Erscheinungen der thyreopriven Kachexie setzen gewöhnlich kurze Zeit nach der Operation ein, bald nach einer Woche, bald erst nach einigen (meist 3) Monaten. In einem Falle wurden die ersten Symptome schon nach 6 Tagen, in einigen anderen erst nach Jahren beobachtet.

Anfangs klagen die Kranken nur über ein Gefühl großer Mattigkeit und Schwäche, über Schwere in den Gliedern, über Kälte und ziehende Schmerzen. Ein leichter Tremor in Armen und Beinen stellt sich ein. Bald schwillt auch die Haut des Gesichtes, der Hände und Füße, zunächst flüchtig, besonders morgens deutlich erkennbar, bald aber bleibend. Die Hautschwellung breitet sich immer mehr aus, in ähnlicher Art und Lokalisation wie beim gewöhnlichen Myxödem. Die Haut wird dick und läßt sich nicht mehr in Falten heben, sie fühlt sich kalt und trocken an und schuppt. An den Händen und Füßen wird die Haut cyanotisch, marmoriert, im Gesicht auffallend blaß. In einigen vorgeschrittenen Fällen stellt sich auch echtes Ödem an den unteren Extremitäten ein. Die Kopfhaare fallen aus. Fast gleichzeitig mit dem Eintritt der Hautschwellung werden die Kranken stumpf, apathisch und sprechen ungern und wenig. Das Gedächtnis und die geistige Regsamkeit schwinden. Alle Bewegungen erfolgen unbeholfen und ungeschickt. Die Mimik geht verloren und Schlafsucht macht sich geltend. Die Kranken werden unlustig zu jeder Arbeit, sie erkennen ihren Zustand, sie sind sich der Abnahme ihrer geistigen Fähigkeiten und ihres lächerlichen Aussehens bewußt. Sie werden reizbar, scheu und suchen die Einsamkeit. Ein immerwährendes Kältegefühl veranlaßt sie, sich stets warm zu kleiden, sich gut einzuhüllen und die Nähe des geheizten Ofens zu bevorzugen. Im Winter sind auch die Beschwerden größer als in der warmen Jahreszeit. Eine mehr minder deutliche Anämie macht sich geltend, die Erythrocyten nehmen an Zahl ab, die Leukocyten zu. Der Puls wird klein und schlechter fühlbar. Zeichen von Arteriosklerose werden zuweilen frühzeitig kenntlich (*Nauwerck*[107]). *v. Wagner*[151] verweist auch auf die von *Hochgesund*[66] und *Förster*[46] erhobene Schwerhörigkeit. Inappetenz und Obstipation wurden häufig beobachtet. Die Symptome werden um so ausgeprägter, je jünger die operierten Personen sind und je länger der Zustand therapeutisch unbeeinflußt bleibt. Standen die Individuen zur Zeit der Operation noch in der Wachstumsperiode, dann gesellen sich zu den früher erwähnten Symptomen noch ein Zurückbleiben des Längenwachstums und der geschlechtlichen Entwicklung hinzu (*Grundler*[55], *Schmid*[135], *Palleske*[113]). Die Körperlänge nimmt kaum oder nur sehr langsam zu, die Epiphysen der langen Röhrenknochen bleiben erhalten, die Knochenentwicklung verzögert sich. Der Bauch erscheint aufgetrieben. Die Bart- und Schamhaare wachsen nicht, die Genitalien bleiben kindlich und die Menstruation stellt sich nicht ein. Die in frühen Jahren von thyreopriver Kachexie befallenen Kinder bleiben auch geistig zurück, sie ähneln in mancher Beziehung den Kretins.

Der Stoffwechsel bei thyreopriver Kachexie bietet gegenüber demjenigen bei gewöhnlichem Myxödem kaum einen Unterschied. Zahlreiche Stoffwechselversuche bei entschilddrüsten Tieren liegen vor (*L. Smith*[142], *Michaelson*[102], *Dutto* und *Monaco*[40], *ver Ecke*[41], *Gluzinski* und *Lemberger*[53], *Formanek*[47] u. a. m.). Doch sind nicht alle einwandfrei auf Myxödem zu beziehen, da einigen Tieren auch die Epithelkörperchen mitentfernt worden waren, so daß auch Erscheinungen von Tetanie auftraten. *E. Maier*[96] wies bei thyreoidektomierten Kaninchen und *Baldoni*[6] bei schilddrüsenberaubten Hunden eine deutliche Herabsetzung des respiratorischen Stoffwechsels bei nicht alteriertem Eiweißumsatz nach. *Mansfeld* und *Müller*[165] fanden, daß bei schilddrüsenlosen Kaninchen durch Sauerstoffmangel, welcher durch minimale subcutane Gaben von Blausäure in Form von Aqua amygdalarum amarum und durch Blutentziehung herbeigeführt war, eher eine Einschränkung des Eiweißumsatzes erzielt wurde. *Ducceschi*[39] konstatierte, daß nach der Thyreoidektomie beim Tiere eine Verminderung der Schwefelsäureausscheidung, dagegen eine reichlichere Ausscheidung des Neutralschwefels eintritt und bezog dieses Verhalten auf eine Verminderung der Oxydationsprozesse in den Geweben. *Juschtschenko*[74] fand das Verhältnis von Phosphor zu Stickstoff im Harn unvollständig thyreoidektomierter Hunde anfangs erhöht, bald jedoch herabgesetzt und bei darauf folgender vollständiger Thyreoidektomie wieder erhöht, um, wenn das Tier dabei nicht zu grunde geht, neuerlich zu sinken. Die Harnstoffmenge sinkt nach der Operation, ebenso die Menge des ausgeschiedenen Ammoniaks. Letztere steigt allmählich und sinkt vor dem Tode des Tieres wiederum. Die Aminosäuren und Purinbasen sind vermehrt, die Kreatininmenge dagegen deutlich herabgesetzt.

Die Prognose der Cachexia thyreopriva ist zumeist eine ungünstige, wenn nicht Schilddrüsentherapie einsetzt. Ohne diese Therapie ist die Erkrankung eine fortschreitende, in einzelnen Fällen selbst zum Tode führend. *Reverdin* und *Berry*[126] berichten über Fälle, welche nach 12 Jahren post operationem an zufälligen Krankheiten starben. In anderen Fällen bleibt das Leiden stationär, die Symptome können sogar zurückgehen, wenn zurückgebliebene Schilddrüsenreste hypertrophieren.

III. Congenitales und infantiles Myxödem.

(Sporadischer Kretinismus, Thyreoaplasie, Athyreoidismus, Myxidiotie, Idiotie avec Cachexie pachydermique, Oedème myxoide cretinoide.)

Als congenitales Myxödem ist jene Form der Thyreoaplasie zu bezeichnen, welche anscheinend angeboren ist, während das infantile Myxödem in den frühesten Kinderjahren erworben wird. Das letztere bildet daher die Brücke vom congenitalen Myxödem zu dem früher beschriebenen Myxoedema adultorum. Ebenso wie bei Totalexstirpation der Schilddrüse in den Kinderjahren, kommt auch bei dieser Form zu den Symptomen des gewöhnlichen

Myxödems noch die Entwicklungshemmung hinzu. Da das Krankheitsbild einige Ähnlichkeit mit dem Kretinismus hat, wurde bedauerlicherweise der Name „sporadischer Kretinismus“ gewählt, welcher heute zumeist gebraucht wird. Eine Scheidung des congenitalen vom infantilen Myxödem ist nicht durchführbar, da eine Sicherheit, ob die Schilddrüse congenital fehlend oder erst in der ersten Lebenszeit durch irgend eine Schädigung zu grunde gegangen ist, nicht erbracht werden kann. Vor Beendigung des ersten Lebensjahres ist die Diagnose ohnehin kaum mit Sicherheit zu stellen. Stets kommt es zur Entwicklung des gleichen Krankheitsbildes. *Combe* scheidet ohne Notwendigkeit noch das infantile Myxödem in eine Form der frühzeitigen Kindheit (forme infantile précoce) und in eine Form der späteren Kinderjahre (forme infantile tardive).

Ätiologie.

Pineles[120] stellte 20 Fälle aus der Literatur zusammen, in welchen die embryonale Schilddrüsenanlage anscheinend nicht zur Entwicklung gekommen war, die Schilddrüse also congenital fehlte. In 7 Fällen konnte sogar bei mikroskopischer Untersuchung kein Schilddrüsenrest gefunden werden. Auch *Erdheim*[43] bestätigt das entwicklungsgeschichtliche Fehlen der Schilddrüse in 5 Fällen. Der Mangel einer entzündlichen Veränderung ließ auf eine angeborene primäre Bildungsanomalie schließen. *v. Wagner*[151] glaubt allerdings, daß der Beweis für eine primäre Bildungsanomalie nicht erbracht wurde, da der fötale und neugeborene Organismus die Fähigkeit besitzen soll, Residuen zu grunde gegangener Teile mit außerordentlicher Vollständigkeit zum Schwinden zu bringen.

In den Fällen von *Pineles*[120] würde es sich somit um eine wahre Thyreoplasie handeln, während in dem größten Teil der übrigen Fälle die Kinder zwar mit einer normal entwickelten Schilddrüse geboren werden, dieselbe aber in den ersten Lebensjahren durch irgend eine Schädigung zu grunde geht. Diese Schädigung kann natürlich ähnlicher Art sein, wie beim später erworbenen Myxödem. Zumeist soll eine Infektionskrankheit (Scharlach, Diphtherie, Masern etc.) die Ursache für akute, nichteitrige Thyreoiditis abgeben, welche die Schilddrüse vernichtet oder schwer schädigt (*Bushton-Parker*[27]). Hereditäre Syphilis könnte ebenfalls in gleicher Weise eine Rolle spielen. *Jeandelize*[71] führt eigene Fälle und solche der Literatur an, in welchen die Heredität des Myxödems ausgesprochen ist. Auch nervöse Belastung, Alkoholismus und Konsanguinität der Eltern werden als ätiologische Momente angeführt, dagegen ist in der Ascendenz niemals Kropf oder Kretinismus zu erheben.

Spolverini[143] berichtet über 5 normale Säuglinge, welche an Myxödem erkrankten, als sie von mit Cystenkröpfen behafteten Ammen gesäugt wurden. Derselbe Autor führt auch einen Fall an, in welchem die Kinder einer schwer basedowkranken Frau an Myxödem erkrankten, aber gesund wurden, als sie von einer normalen Amme gesäugt wurden.

Vorkommen.

Das congenitale und infantile Myxödem scheint in allen Ländern vorzukommen. In einigen Gegenden Englands und Frankreichs wurde es verhältnismäßig häufiger beobachtet. Es fehlt jedoch in allen Ländern, in welchen Kropf und Kretinismus endemisch sind. Das weibliche Geschlecht ist unter den Erkrankten häufiger vertreten als das männliche.

Symptome.

Die ersten Symptome treten beim congenitalen sowie beim frühzeitig erworbenen infantilen Myxödem kaum vor dem ersten Lebensjahre auf. Die

Fig. 16.



Myxödem, $10^1/_2$ Jahre alt. (Nach *Jeandelize*.)

Krankheitszeichen gleichen denjenigen der früher beschriebenen Formen des Myxödems, doch kommen noch die Entwicklungshemmungen hinzu.

Die myxödematöse Schwellung der Haut ist zumeist hochgradig ausgesprochen. Die Haut erscheint teigig, sulzig, das Unterhautzellgewebe eigentümlich gequollen. Die Hautfarbe ist wachsgelb, bleich. Die sog. Pseudolipome finden sich in den Supraclaviculargruben, der vorderen Axillargegend, im Nacken, an den Hüften, am Kinn und anderen Orten. Die oberen Augenlider sind sackartig aufgetrieben, die Kopfschwarte, manchmal auch die Stirne und der Hand- und Fußrücken polsterförmig vorgewölbt, die Oberarme, Ober- und

Unterschenkel massig, wie bei muskulärer Pseudohypertrophie. Sie sind cyanotisch, marmoriert und fühlen sich kühl an. Die Unterlippe ist verdickt und herabhängend. Die Haut ist trocken und rauh, sie schuppt gewöhnlich stark. Ekzeme sind häufig. Die Schweißsekretion fehlt vollständig. Die Lanugo bleibt lange erhalten. Die Haare sind struppig und ungleichmäßig angeordnet, spröde, spärlich und fallen bald wieder aus. Kahlheit kann leicht eintreten, selbst die Augenbrauen sind nur gering entwickelt.

Die Schleimhäute sind gleichfalls verändert, dick und geschwollen. Katarrhe derselben sind häufig. Die Nasenhöhlen sind infolge der geschwellten Schleimhaut kaum angedeutet. Die Rachentonsille ist zumeist vergrößert.

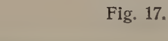


Fig. 17.



Myxödem bei einem 4jährigen Kinde vor und nach der Schilddrüsenbehandlung. (Nach *v. Eiselsberg.*)

Die Wachstumsstörung ist eine auffallende, weit hinter dem Alter zurückbleibende. Die Kinder bleiben zwergenhaft und erreichten in vielen Fällen mit 15 und 18 Jahren kaum 80 *cm* Körperlänge. Der Schädel ist gewöhnlich makrocephal. Die große Fontanelle schließt sich sehr spät. Die Jochbeine treten stark vor, die Nase ist breit, die Nasenwurzel eingesunken, die Nasenspitze aufgestülpt, so daß die Nasenlöcher nüsterngleich nach vorne sehen. Das Gesicht ist im oberen Teile ziemlich breit: Vollmondgesicht, Type en pleine lune. Die Mimik fehlt völlig.

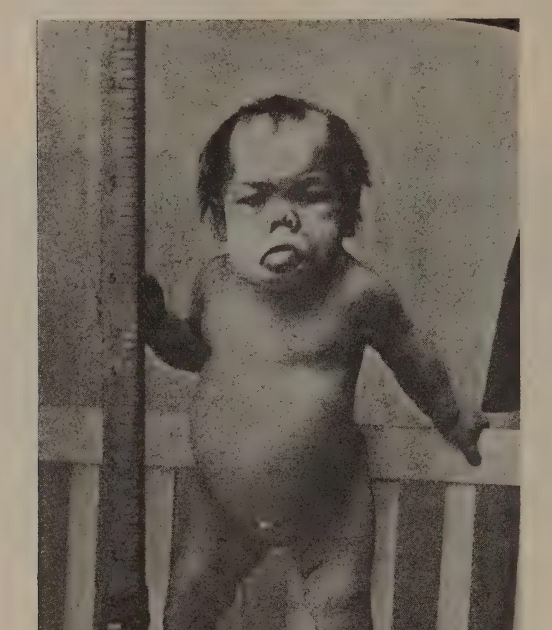
Die Röhrenknochen sind kurz, verhältnismäßig breit, bei der Röntgenuntersuchung erscheinen die Knochenfugen weit über das Alter hinaus erhalten. Die Hände sind plump, breit und kurz, ebenso die Finger. Die Gelenke sind nach *Kassowitz*[75] auffallend schlaff, so daß ein Überstrecken derselben, namentlich der Finger- und Handwurzelgelenke möglich ist.

Die Zahnung ist sehr verlangsamt. Die Zähne stehen unregelmäßig, oft weit auseinander. Sie sind geriffelt, an den Rändern gezackt und werden bald

cariös. Foetor ex ore ist sehr häufig vorhanden. Der Gaumen ist schmal und hoch, die Zunge ist zumeist stark vergrößert, sehr dick und ragt aus dem geöffneten Munde heraus. Speichelfluß ist daher nicht selten. Das äußere Ohr weist reichliche Mißbildungen auf (*Kassowitz*[75]).

Der Hals ist kurz, so daß das dick geschwollene, unförmige Gesicht dicht auf der Brust zu sitzen scheint. In keinem einwandfreien Fall ist bisher ein Kropf nachgewiesen worden. Der Bauch ist stark vorgewölbt (aufgetriebener

Fig. 18.



Angeborenes Myxödem, 18 Jahre alt, $77^1/_2$ *cm* Körperlänge. (Nach *Hertoghe.*)

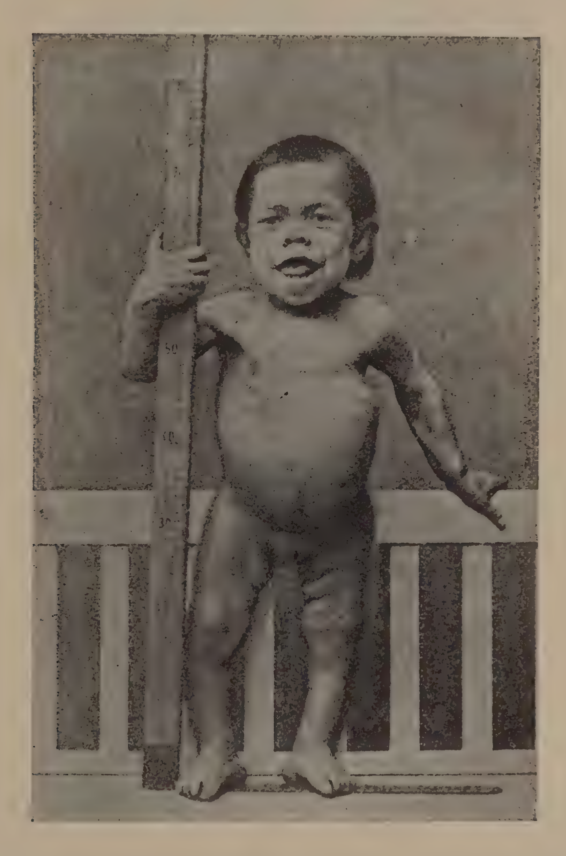
Ballonbauch), die untere Thoraxapertur geweitet. Eine Nabelhernie ist in der Regel vorhanden. Die Muskulatur ist gering entwickelt, hypotonisch.

Die geschlechtliche Entwicklung ist außerordentlich verzögert, oft sogar aufgehoben, so daß die Genitalien infantil bleiben. Die Schamhaare fehlen in den meisten Fällen. Die Hoden bleiben klein, ebenso der Uterus und die Mammae auf kindlicher Stufe. Die Menstruation ist verzögert oder tritt überhaupt nicht auf. Sexuelle Regungen fehlen auch in späteren Jahren. Geburten wurden bei Frauen, welche in der Kindheit an Myxödem erkrankten und ohne Schilddrüsentherapie blieben, anscheinend nicht beobachtet.

Die psychischen Fähigkeiten sind sehr verschieden. Zumeist ist die geistige Entwicklung eine sehr langsame und auf einer niedrigen Stufe zurückbleibend. Seltener entwickelt sich die Intelligenz normal. In schweren Fällen kommt es zu fast völliger Verblödung. Der Stumpfsinn, eine unbeeinflußbare Unbeweg-



Fig. 19.

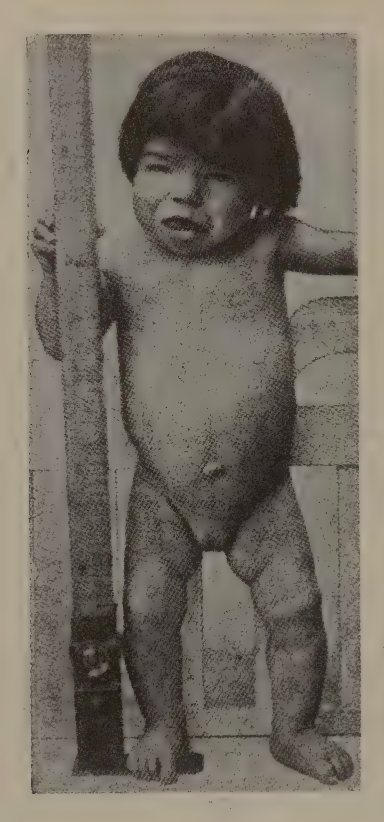


Die Kranke (Fig. 18) nach 3monatiger Schilddrüsenbehandlung. Körperlänge 82 *cm*. (Nach *Hertoghe*.)

lichkeit und Trägheit charakterisieren die Krankheit. Es ist unmöglich, die Aufmerksamkeit der Kranken zu erregen. Sie lernen nicht sprechen, sondern lallen nur, schreien unartikuliert und erkennen ihre Umgebung kaum. Das Weinen und Schreien besteht aus rauhen, häßlichen Tönen, die Kranken zeigen nie Ausbrüche von Reizbarkeit. Sie lernen kaum gehen, bewegen sich nur schwerfällig, wacklig und watschelnd. Die Arme hängen schlaff herab. Viele Kranke können gar nicht stehen, sie liegen träge im Bette und können sich in demselben gar nicht aufrichten. Diese schweren Fälle sind glücklicherweise seit der Schilddrüsentherapie kaum mehr zu beobachten.

Die Sinnesorgane können begreiflicherweise nur selten verläßlich geprüft werden. Auffallenderweise scheint selbst in schweren Fällen das Gehör nicht wesentlich gestört zu sein. Gesteigerte Sehnenphänomene und Patellarreflexe sind zuweilen nachweislich. Tics, automatische Bewegungen, Krämpfe fehlen


Fig. 20.



Myxödem, 6 Jahre alt, Körperlänge 70 *cm*. (Nach *Hertoghe*.)

vollständig. Epilepsie ist sehr selten. Symptome der Tetanie wurden stets vermißt. Nur *Pfaundler* (zit. bei *Bircher*[17]) berichtet über einen solchen, einzig dastehenden Fall.

Die Kranken sind zumeist unrein, und zeigen die Entleerung von Harn und Stuhl nicht an. Hartnäckige Obstipation ist fast immer vorhanden. Eßlust wird nicht geäußert, doch Speise und Trank bei Fütterung ohne Zeichen von Genuß genommen. Die in den Mund geschobene Nahrung wird oft nicht geschluckt und fließt mit dem Speichel wieder ab. Alle diese Krankheitszeichen sind nur bei ausgesprochenen, vorgeschrittenen Fällen vorhanden. Trotz unterbliebener Therapie kommt es nicht immer zu solchen schweren Erscheinungen, es zeigt sich nur die myxödematöse Hautveränderung und die körperliche Entwicklungshemmung (Formes frustes).

Der Stoffwechsel bei angeborenem und infantilem Myxödem unterscheidet sich nicht von demjenigen der erwachsenen Myxödematösen.

Der Stoffumsatz ist auch hier ausgesprochen vermindert (*Alt*[3], *Benjamin* und *v. Reuß*[15], *Löwy* und *Sommerfeld*[162]). Die Körpertemperatur, auch im

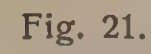
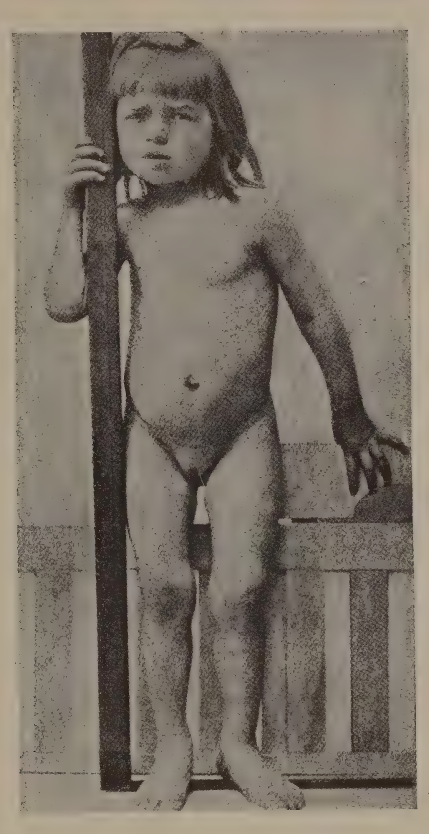


Fig. 21.



Das Mädchen von Fig. 20 nach 3jähriger Schilddrüsenbehandlung. Körperlänge 100·3 *cm*. (Nach *Hertoghe*.)

Rectum gemessen, ist niedrig. Das Blut ist arm an Hämoglobin, die Zahl der roten Blutkörperchen gering, die eosinophilen Zellen vermehrt.

Verlauf.

Selten sind die Symptome bei congenitalem Myxödem vor dem ersten Lebensjahr so ausgeprägt, daß eine Diagnose möglich wäre. Dem Kinde wurde durch das normale mütterliche Blut genügend Schilddrüsensekret mitgegeben, so daß die Ausfallserscheinungen erst spät einsetzen (*Siegert*[141]). Es könnten die Symptome des Myxödems auch während der Stillzeit durch die Muttermilch ferngehalten werden, falls auf diesem Wege Schilddrüsensekret zur Ausscheidung gelangt (*Schein*[132], *Pineles*[120], *Spolverini*[143]). Doch spricht gegen

diese Annahme die Tatsache, daß durch Ernährung mit Milch gesunder Frauen die Symptome des congenitalen Myxödems nie verhütet werden können (*Siegera*[141] u. a. m.). Schilddrüsensekret konnte bisher in der Frauenmilch auch nie nachgewiesen werden.

Siegert nimmt an, daß wesentliche Kennzeichen des Myxödems bereits in den ersten Wochen auftreten, namentlich „blaßgelbe Hautfarbe, gedunsenes Gesicht, Makroglossie, „Myxödem“ der Extremitäten, Kälte und Marmorierung derselben, hartnäckige Obstipation“. Der ausgesprochene Zustand entwickelt sich jedoch erst in verschieden rascher Folge vom 3. Monat an. Häufig scheint ein so frühes Auftreten der charakteristischen Erscheinungen nicht zu sein, denn die meisten in der Literatur veröffentlichten Fälle betreffen Kinder über 5 Jahre, nur selten wird über einen früheren Beginn berichtet. Wie große Vorsicht bei der Diagnose während des Säuglingsalters notwendig ist, erhellt aus einer Gegenüberstellung der Gesichtszüge eines normalen frischgeborenen Kindes mit demjenigen eines leichten Falles von Myxödem durch *Jeandelize*[71].

„Gänzlich stupid, teilnahmslos, ohne nur nach der Brust der Mutter oder der Flasche zu greifen, wegen der specifischen Schwellung der lymphatischen Rachenorgane im Schlafe häufig schnarchend, ohne den Versuch, den Kopf zu heben, geschweige denn, sich aufzurichten, liegen die Kinder Tag und Nacht auffallend ruhig im Bett“ (*Siegert*). Das Saugen erfolgt ungeschickt, mit häßlichem, stoßweisem Grunzen. Anfangs ist ein geringes Längenwachstum vorhanden, später wird aber ein ausgesprochenes Zurückbleiben der Körpergröße deutlich bemerkbar. Neben den früher erwähnten Symptomen wird die ausbleibende Zahnung, das Offenbleiben der Fontanelle, der Stillstand des Wachstums die Diagnose sichern helfen. Das Gehen wird erst spät, oft erst im 8. bis 10. Lebensjahr erlernt, bleibt aber stets unbehilflich und ungeschickt. Auch die Sprache entwickelt sich in den meisten Fällen nur wenig und bleibt auf spärliche, undeutliche Worte beschränkt, die gewöhnlich lallend hervorgestoßen werden.

Stellt sich das Myxödem erst im vorgeschrittenen Kindesalter ein, dann ähnelt das Krankheitsbild demjenigen der Erwachsenen. Ohne geeignete Behandlung kommt es zur Hemmung der Weiterentwicklung und zur völligen Verblödung. Interkurrente Erkrankungen enden das traurige Dasein. Selten wird ein Kranker mit congenitalem oder infantilem Myxödem über 20 Jahre alt.

Diagnose.

Die Diagnose des congenitalen und infantilen Myxödems ist nur dann sicher zu stellen, wenn die charakteristischen Merkmale ausgeprägt auftreten. Hierüber wurde bereits früher berichtet.

Eine Verwechslung mit dem echten Zwergwuchs, der Mikrosomie oder Nanosomia primordialis ist nicht zu befürchten.

Die echten Zwerge haben eine geringe Körperlänge, sind aber innerhalb derselben vollkommen wohlgebildet und geistig frisch. Die rachitischen

Zwerge zeigen die Kennzeichen der Knochenerkrankung, sind aber gleichfalls psychisch normal. Das Myxödem kann mit Rachitis vergesellschaftet vorkommen (*Hertoghe*[64], *Kassowitz*[75]). *Siegert*[141] hält jedoch an der Ansicht fest, „daß in keinem Falle von Athyreosis irgendwelcher Art ein gleichzeitiges Bestehen florider Rachitis und der für die Athyreosis typischen Ossifikationshemmung vorkommt und vorkommen kann. Sie schließt sich eben aus!" „Fehlende physiologische Knocheneinschmelzung kennzeichnet die Myxidiotie, oft pathologisch aufs äußerste gesteigerte, die Rachitis; Kalkreichtum und Osteosklerose jene, Kalkarmut und Osteoporose diese." Rachitis kann nach *Siegert* nur dann mit Myxödem vorkommen, wenn die Knochenerkrankung vor der Schilddrüsenerkrankung vorhanden war.

Schwierig wird die Differentialdiagnose in Fällen von Zwergwuchs, welche Rachitis und Idiotie aufweisen, insbesondere in den Kinderjahren der Erkrankten. Nach den früheren Erörterungen über das gleichzeitige Vorkommen von Myxödem mit Rachitis braucht auch das Röntgenbild in solchen Fällen die Entscheidung nicht zu bringen, denn die charakteristischen Merkmale der Rachitis können in beiden Fällen vorhanden sein. Die Organtherapie ist in dieser Frage verläßlicher. Die rachitischen Zwerge werden zwar in ihrem Längenwachstum gleichfalls günstig beeinflußt, aber die Idiotie schwindet oder bessert sich nur bei Myxödem.

Das charakteristische Aussehen der Mongoloiden genügt zur Differentialdiagnose. Vor allem ist die schiefe Lidspalte und die Änderung des anfänglich torpiden Verhaltens in ein ausgesprochen erethisches für den Mongolismus charakteristisch. Auch die bei Mongolismus vorhandene Fettsucht bietet gewöhnlich keine Schwierigkeit zur Scheidung von myxödematösen Schwellungen. Die Schilddrüsentherapie und das Röntgenbild sichern die Diagnose. Eine genaue Gegenüberstellung aller Verschiedenheiten in der Symptomatologie beider Erkrankungen ist *Siegert*[141] zu danken.

Die Chondrodystrophia foetalis (Mikromelie) unterscheidet sich vom Myxödem durch die normale Intelligenz und das Mißverhältnis zwischen Rumpflänge und der auffallenden Kürze der Glieder. Röntgenbild und erfolgreiche Schilddrüsenmedikation bringen auch hier zumeist eine Entscheidung in zweifelhaften Fällen.

Pathologische Anatomie.

Die Haut von Fällen congenitalen und infantilen Myxödems bietet kaum wesentliche Unterschiede von jener der übrigen Myxödemformen. *Aschoff*[5] fand keine auffälligen Veränderungen, ebenso *Schlagenhaufer* u. *v. Wagner*[134]. In einem Falle fanden die Letztgenannten eine normale Cutis, dagegen in der Subcutis Zellanhäufungen in die kollagenen Faserzüge eingebettet, die bei schwacher Vergrößerung fast das Aussehen vom Tumorgewebe hatten. Die einzelnen Zellen, aus denen diese Anhäufungen bestanden, grenzten sich unscharf voneinander ab und waren in eine auf Hämatoxylineosinpräparaten

blaß bläulich gefärbte Zwischensubstanz eingebettet. Einzelne dieser Zellen zeigten Vakuolen, die möglicherweise Fett enthielten. Dazwischen sah man einzelne spindelförmige, dunkler tingierte, Bindegewebszellen entsprechende Kerne. Dieser vereinzelte Befund gestattet natürlich keine Schlußfolgerung, regt aber zu weiteren Untersuchungen an.

Charakteristische Merkmale sind am Skelet nachweislich. Das Knochenwachstum ist auffallend vermindert, die Knochenkerne in den Epiphysen, insbesondere die Karpal- und Tarsalkerne treten verspätet auf, die Epiphysenfugen bleiben sehr lange erhalten und die große Fontanelle lange offen.

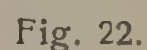


Fig. 22.



a *b*

a Hand eines 4 jährigen Knaben mit angeborenem Myxödem. Verhältnis wie beim Neugeborenen. *b* Nach fast 4jähriger Schilddrüsenbehandlung. (Nach *Siegert.*)

Kassowitz[75] fand histologisch in den Ossificationsprozessen nur geringfügige Abweichungen von der Norm. Nur im kleinzelligen Knorpel fiel die Vermehrung der Markkanäle auf, welche aus dem Perichondrium in den Knorpel vordringen; die Gefäßkanäle des Knorpels bei Myxödem zeigen nur einen von dünnen Fäserchen durchzogenen durchsichtigen Inhalt mit kleinen Gefäßlumina. Das osteoide Gewebe in den Gefäßkanälchen fehlt vollständig. Die Grundsubstanz des kleinzelligen Knorpels zeigt eine eigentümliche Zerklüftung und ein Sichtbarwerden der sonst unsichtbaren Grenzen zwischen den einander durchflechtenden Fibrillenbündeln der hyalinen Grundsubstanz. *Dieterle*[38] fand eine schwere Schädigung der Knochenmarkzellen. Die Osteoklasten sind früher und stärker gehemmt als die Osteoblasten; aus diesem Grunde kommt es neben langsamer Verkalkung zur Osteosklerose bei mangelndem Vordringen der Marksprossen und ausbleibendem epiphysärem Wachstum. Das Mark wandelt sich gleichzeitig in Fettmark um. *Dieterle*

bestätigte auch die von *Langhans* gefundene quere, die Diaphyse von der Epiphyse abschließende Knochenlamelle. Die Muskulatur zeigte sich im Falle *Marchands*[98] hyalin degeneriert; es fanden sich Einlagerungen homogener, scholliger Substanz zwischen Sarkolemm und contractiler Substanz.

Eingehende Untersuchungen über den Zustand der Schilddrüse bei congenitalem Myxödem sind *Marchand*[98], *Erdheim*[43], *Dieterle*[38] u. a. m. zu danken. Zumeist wurde ein vollständiges Fehlen der Glandula thyreoidea nachgewiesen. In mehreren Fällen wurden kleine Cysten gefunden, welche als embryonale Reste der Schilddrüse angesehen wurden. Im Zungengrunde fanden sich ähnliche Tumoren, welche mit dem Ductus lingualis im Zusammenhang standen und sich als mit Pflasterepithel ausgekleidete Cysten darstellten; außerdem noch schleimgefüllte kavernöse Räume. Auch diese Gebilde wurden als angeborene Entwicklungsanomalien, als entartete Reste des embryonalen Ausführungsganges der Schilddrüse erklärt. Fälle, welche solche Tumoren aufwiesen, zeigten weniger ausgeprägte Myxödemsymptome, weil vielleicht eine totale Thyreoplasie nicht vorhanden war. *Thomas*[166] unterschied diese Fälle als d y s t o p i s c h e H y p o p l a s i e. Die Epithelkörperchen waren, soweit bei der Obduktion auf dieselben geachtet wurde, zumeist vorhanden und normal.

Trotz mehrfachen und einwandfreien Nachweises vollkommenen Fehlens des Schilddrüsengewebes bei congenitalem und infantilem Myxödem erklärt *v. Wagner*[151] „die Frage des Verhaltens der Schilddrüse beim sporadischen Kretinismus“ für ungelöst. Er verweist darauf, daß in einzelnen Fällen Reste von Schilddrüsengeweben ebensogut übersehen werden konnten, wie die Epithelkörperchen, und zählt die verhältnismäßig seltenen Fälle auf, bei denen noch Drüsenteile gefunden wurden.

Die Thymus wurde vielfach verkleinert, atrophiert, im Zustande interstitieller Entzündung, gallertig oder sklerös angetroffen. In anderen Fällen wird sie hypertrophiert und bis ins späte Alter persistierend beschrieben.

Ebenso verschieden verhält sich die Hypophyse. Einmal wird sie als atrophiert, das andere Mal als hypertrophiert, mit kolloiden Massen durchsetzt gefunden. Infolge Hypertrophie der Hypophyse kommt es öfter auch zur Opticusatrophie. Die dadurch bedingte Sehstörung bessert sich zuweilen nach angewandter Schilddrüsentherapie.

Therapie.

Anfänglich schien jede Therapie bei allen Formen des Myxödems völlig machtlos zu sein. Man versuchte anfangs tonische Mittel: Eisen, Arsen, Chinin, unterphosphorige Säure u. s. w. ohne jeden Erfolg. Jodpräparate erwiesen sich gleichfalls als zwecklos. Schwitzkuren, besonders heiße Bäder, heiße Tees, Folia Jaborandi oder Pilocarpin brachten in einigen Fällen Besserung. Milchdiät, Massage, allgemeine Galvanisation des Körpers, andauernde Bettruhe, Aufenthalt in trockenen Klimaten wurden empfohlen und brachten vorübergehend Besserungen, aber keine Heilung.

Erst die Erkenntnis von der Natur des Leidens und eine Reihe gelungener Tierversuche wiesen der Therapie einen neuen, erfolgverheißenden Weg. *Schiff*[133] gelang es, thyreoidektomierte Tiere am Leben zu erhalten, wenn er denselben die Schilddrüse eines anderen Tieres in die Bauchhöhle implantierte. Es mußte daher der Versuch unternommen werden, auch beim Menschen die verloren gegangene Schilddrüse wiederzuersetzen. Zu diesem Zwecke implantierte *Bircher d. Ä.* im Jahre 1889 einem nach Kropfoperation an Myxoedema strumipriva erkrankten Mädchen Teile einer unmittelbar vorher durch Operation gewonnenen Struma in die Bauchhöhle. Der Erfolg war anfangs ausgezeichnet, doch verschlechterte sich das Leiden bald wieder. Eine nach 2 Monaten wiederholte Transplantation zeitigte neuerlich ein vortreffliches, leider aber nicht anhaltendes Resultat. Ein Jahr später griff auch *Horsley*[68] den Gedanken der Implantation von Schilddrüse zur Heilung des Myxödems auf, riet aber, statt menschlicher Thyreoidea solche vom Affen oder Schaf zu nehmen. Eine verhältnismäßig große Zahl von derartigen Operationen wurde in den folgenden Jahren ausgeführt. Der Ort der Implantation der Drüsenteile wurde geändert, und frische Schilddrüse, statt in die Bauchhöhle, unter die Haut der Brust oder unter die Haut des Halses, in der Gegend der fehlenden Drüse versenkt. Der Effekt war meist ein guter, nie aber bleibend. Der implantierte Drüsenteil heilte zwar ein, ging aber rasch wieder zu grunde, seine Funktion erlosch stets. Bei anhaltenderem Erfolg lag der Gedanke nahe, daß zurückgebliebene Schilddrüsenreste allmählich die verloren gegangene Funktion übernommen hatten. Die Gefahren der Operation und der trotzdem unbefriedigende, nur vorübergehende Erfolg verursachte, daß diese Methode verlassen wurde, um so leichter, als bereits ein neues Verfahren bekannt geworden war. *Pisenti*[122] und *Vassale*[156] hatten gefunden, daß die Kachexie bei thyreoidektomierten Tieren durch Injektion von Schilddrüsensaft hintangehalten werden kann. *Murray*[108] war im Jahre 1891 der Erste, welcher den Saft tierischer Schilddrüse zu therapeutischer Injektion verwandte. Er befreite die von Hammeln oder Kälbern frisch gewonnene Schilddrüse von Fett und Bindegewebe. Hierauf verrieb er die in kleine Stückchen zerschnittene Drüse mit gleichen Teilen Glycerin und 0·5‰iger wässeriger Carbolsäurelösung und ließ den Brei 24 Stunden gut verschlossen und gekühlt stehen. Der Brei wurde darauf durch reine Leinwand ausgepreßt und die fleischwasserähnliche, trübe Flüssigkeit zur Injektion verwendet. Die Herstellung wurde möglichst steril durchgeführt. Aus einer Schilddrüse wurden bei Verwendung von 2 cm^3 Lösung etwa 3 cm^3 Saft gewonnen. Von diesem stets frisch bereiteten Saft wurden zweimal wöchentlich 1 bis $1^1/_2$ cm^3 subcutan injiziert. Die Erfolge waren gut, doch traten zuweilen Abscesse auf.

Im Jahre 1892 berichteten fast gleichzeitig *Howitz*[69] in Kopenhagen, *Mackenzie*[92] in London und *Fox*[50] in Plymouth über vorzügliche Heilerfolge bei oraler Verabreichung der Schilddrüse. Auch die rectale Verabfolgung in Form von Klysmen erwies sich wirksam (*Leichtenstern*[89]). Die frische Drüse wurde fein zerhackt und im rohen Zustande auf Butterbrot, in Form von

Haché oder auf verschiedene Arten zubereitet, von den Kranken verzehrt (etwa 3—10 *g*). Der Geschmack der Drüse behagte aber vielen Patienten nicht, viele ekelten sich, die Beschaffung einer frischen Drüse war auch nicht leicht, so daß das Bestreben darauf gerichtet wurde, ein haltbares und trockenes Präparat der Thyreoidea darzustellen. Dies gelang auch verschiedenen chemischen Fabriken in vollkommener Weise.

Als einer der Ersten versuchte dies *Vermehren*[158]. Er ließ die gereinigte und zu Brei zerquetschte Kalbsschilddrüse durch 24 Stunden mit der doppelten Menge Glycerin stehen und filtrierte. Das Filtrat wurde mit Alkohol versetzt und der entstehende Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Pulver wurde unter dem Namen Thyreoidin in den Handel gebracht und in Pillen zu 0·01 *g* (1—3 Pillen täglich) verwendet.

Begreiflicherweise wurde auch der Wunsch rege, den wirksamen Stoff der Drüse zu isolieren. *Baumann*[9] gelang es, einen jodhaltigen Körper, das Thyrojodin (später Jodothyrin oder Thyreojodin genannt) herzustellen. Es stellt eine braune, amorphe Substanz mit fast 10% Jodgehalt dar. Mit Milchzucker verrieben und in Tabletten gepreßt, wird es von der Firma Beyer & Co. in Elberfeld in den Handel gebracht. Die Tablette (1 *g*) enthält 0·3 *mg* Jod. Weder dieser Körper, noch das von *Oswald*[112] dargestellte Jodothyreoglobulin werden jedoch als einheitliche chemische Körper angesehen, obzwar sie der specifischen Wirksamkeit nicht entraten. Die chemische Natur des von *S. Fränkel*[48] dargestellten Thyreoantitoxins wird gleichfalls bestritten. Jedenfalls scheint der eigentlich wirksame chemische Körper der Schilddrüse noch nicht gefunden zu sein. Die früher genannten Präparate erfreuten sich kaum einer größeren Verwendung.

Es wäre zwecklos, alle im Verlaufe von zwei Jahrzehnten hergestellten Schilddrüsenpräparate aufzuzählen. Nur einige mögen hier Erwähnung finden.

Die Firma Burroughs, Wellcome & Co. in London liefert weißgelbe Tabletten, aus getrockneter Schilddrüse bestehend (Tabloids of compressed dry thyroid gland), von welchen jede 0·324 *g* frischer Drüse entspricht. Pulver und Tabletten bringt die Firma Parke, Davis & Co. in Amerika, ebenso Armour & Co. in den Handel. Merck in Darmstadt liefert sorgfältig hergestellte Tabletten (Thyreoidinum depuratum Merck) aus trockener Schafdrüse zu 0·1—0·3 *g*. Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rhein stellt durch Extraktion frischer Schweineschilddrüse, unter Zugabe von Milchzucker ein fast weißes, geruchloses Pulver unter dem Namen Thyraden dar, welches in 1 *g* (entsprechend 2 *g* frischer Drüse) 0·7 *mg* Jod enthält. Die Tablette entspricht 0·3 *g* frischer Drüse. Unter dem gleichen Namen (Thyraden, Extr. thyreoidea Haaf) wurde von Haaf auf *Kochers* Wunsch ein Präparat hergestellt, welches aus dem Glycerinextrakt der Drüse durch Alkohol gefällt und in Pillen (0·3 *g* frischer Drüse entsprechend) verarbeitet wurde. Das Thyreoglandin wird nach Angaben von *Mc Lennan* hergestellt. Aus den zerkleinerten Drüsen wird durch Macerieren mit kaltem Wasser und Eindampfen

der Lösung das Jodoglobulin gewonnen. Der ausgezogene Drüsenbrei wird sodann mit schwacher Sodalösung gekocht und dadurch das Thyrojodin nach Fällen der Lösung mit Salzsäure und Verdampfen hergestellt. Das Thyroglandin stellt ein Gemisch beider Pulver dar, welches in Kapseln oder Tabletten zu 0·2—0·3 *g* verabfolgt wird. Pöhl in St. Petersburg vertreibt ebenfalls ein Thyreoidin (Synergo-Thyreoidin) in Tabletten. Sauer bringt eine Thyreoidinemulsion in Gelatinekapseln in den Handel. Dieses Präparat bildet eine weißlichgraue, neutrale Masse von eigentümlichem Geruch, welche 0·8 *mg* organisch gebundenes Jod enthalten soll. Auf Veranlassung von *Pöhl* stellte die Firma Merck das Opothyreoidinum dar, welches nicht durch Trocknung der Drüse bereitet, sondern aus dem Safte durch eine besondere Methode gewonnen wird. Es ist nicht ausgeschlossen, daß durch die Trocknung wirksame Eiweißkörper verändert werden. Aus diesem Grunde bemüht sich in jüngster Zeit die Firma Hoffmann, La Roche & Co. in Basel, in ähnlicher Weise, wie die Firma Merck, ein neues Präparat aus Preßsaft herzustellen. Als Thyron wurde ein Tannoorganopräparat bezeichnet, welches durch Tannin gehärtet, erst im Darm zur Resorption gelangt. Es kommt in Pulver- und Tablettenform (0·1 zu 0·15 Sacch. lact.) in den Handel. *Lanz* und *Jaquet* macerierten zerstückelte Schilddrüse in physiologischer Kochsalzlösung und fällten die Lösung mit Tannin. Das gewonnene Pulver nannten sie Ajodin. Über das Thyreoidin Notkin, Thyratoxine de Kyla, Thyroglandin Stanford fehlen nähere Angaben.

Der Versuch intravenöser Injektionen von Schilddrüsenpreßsaft wurde von *Caldwell*[163] bei Tieren unternommen, zeitigte jedoch keine guten Resultate.

Da die wirksame Substanz der Schilddrüse bisher noch nicht sichergestellt wurde, ist eine genaue Dosierung des Mittels unmöglich. Der Gehalt der verschiedenen Präparate an wirksamer Substanz ist ebenfalls unbekannt. Der von *R. Bennet* vorgeschlagenen Wertbestimmung der Präparate, welche auf der Ermittlung des Jodgehaltes beruht, kann nicht zugestimmt werden, da die Wirksamkeit der Mittel nicht allein vom Jodgehalt abhängt. Bei Herstellung der Präparate muß darauf geachtet werden, daß auch wirklich Schilddrüse des Tieres zur Verwendung gelangt. Das Erkennen der Drüse ist nicht immer leicht und bedarf Sachkenntnis. Die Drüsen müssen auch stets von gesunden Tieren stammen. Da die Drüsen nicht alle gleich funktionstüchtig waren, sind auch die aus ihnen hergestellten Präparate von ungleicher Wirksamkeit. Unbedingt muß aber gefordert werden, daß die Drüsen vollkommen aseptisch dem frisch getöteten Tier entnommen und sofort zur Verarbeitung kommen. Die meisten Schilddrüsen enthalten auch die Epithelkörperchen, so daß deren wirksames Prinzip stets den Thyreoideapräparaten beigemischt erscheint.

Neben den früher genannten Schilddrüsenpräparaten sind die englischen Tabletten von Burrough, Wellcome & Co. die bekanntesten und finden auch die weiteste Verwendung. Die Tabletten von Merck und Knoll & Co. sind in gleicher Weise wirksam und empfehlenswert. Die Tabletten werden von

Kranken zumeist nicht ungern genommen, sie schmecken nicht unangenehm, etwa wie stark gesalzenes Fleisch und sind anscheinend unbegrenzt haltbar.

Es ist zweckmäßig, die Schilddrüsentherapie sehr vorsichtig zu beginnen. Gewöhnlich werden anfangs nur $^1/_2$—1 Tablette täglich gereicht, und allmählich, falls die Medikation gut vertragen wird, die Zahl der Tabletten gesteigert. Gewöhnlich genügt es, bis zur täglichen Verabfolgung von 3 Tabletten zu steigen. Bei genauer Beobachtung des Pulses und des Allgemeinbefindens kann die Tagesdosis bis 8 Tabletten erhöht werden. Die Darreichung des Schilddrüsenpräparates soll bis zum völligen Schwinden aller Krankheitssymptome fortgesetzt werden. Viele Autoren legen großen Wert auf eine vorwiegend vegetabilische Diät während der Schilddrüsenbehandlung. Wenngleich das Tierexperiment einen ungünstigen Einfluß der Fleischnahrung in erster Linie nur auf die tetanischen Anfälle äußerte und eine Besserung nach Einführung vegetabilischer Kost erkennen ließ, ist es doch vorteilhaft, auch bei der Behandlung des Myxödems Milchdiät oder Pflanzenkost einzuführen.

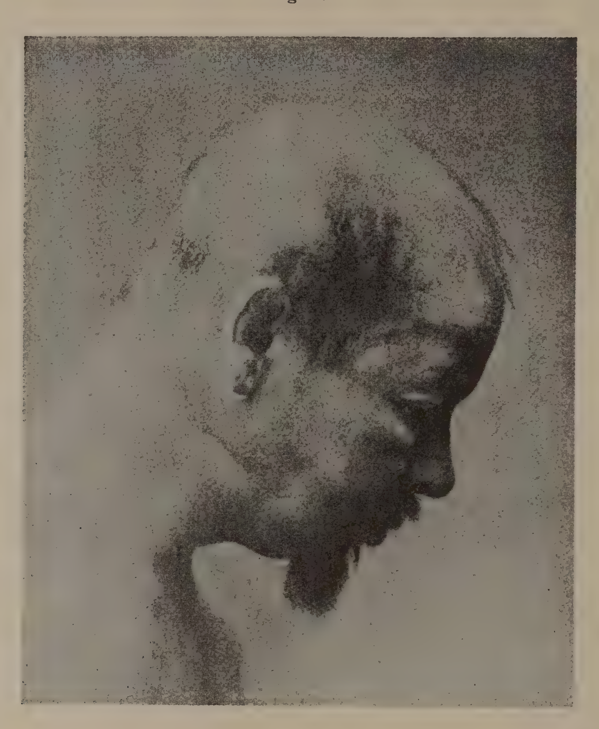
Die Erfolge der Schilddrüsentherapie bei allen Formen des Myxödems sind im allgemeinen überraschend günstige. Bereits nach wenigen Tagen der eingeleiteten Kur ist der Effekt deutlich wahrnehmbar. Die myxödematösen Hautanschwellungen schwinden sichtlich, insbesondere verliert das Gesicht sein geschwollenes Aussehen, die Gesichtszüge treten wieder schärfer hervor, die Augen blicken wieder offener aus den abgeschwellten Lidern und die Mimik wird lebhafter. Die Haut wird wieder normal gefärbt, sie wird warm und feucht, Schweiß stellt sich wieder ein und die Schuppung schwindet. Die Haare beginnen zu wachsen, sogar die Kahlköpfigkeit schwindet in einzelnen Fällen, und wo Pubes fehlten, sprießen Scham- und Achselhaare. Die Körpertemperatur steigt, falls sie unternormal war, und das anhaltende Frostgefühl schwindet. Die fehlenden Menses stellen sich ein und werden regelmäßig, die Geschlechtsgefühle werden reger. Überraschend ist das in verhältnismäßig kurzer Zeit deutlich werdende Längenwachstum. So beobachtete *Hertoghe*[64] bei einem 6jährigen myxödematösen Mädchen unter Schilddrüsenbehandlung ein Längenwachstum von 6 *cm* in 77 Tagen und 30·5 *cm* in 3 Jahren; desgleichen bei einem Fall von 18 Jahren innerhalb 60 Tagen eine Zunahme der Körperlänge um 10 *cm*, nach 128 Tagen um 13·3 und nach 189 Tagen um 18 *cm*. *Kassowitz*[75] sah ein 10jähriges Mädchen mit Myxödem in 4 Jahren um 47·5 *cm* und *Ewald*[44] bei einem Alter von 10 und 7 Jahren innerhalb 3, bzw. 4 Jahren um 35 und 41 *cm* wachsen. Auch ältere Myxödematöse zeigen bei erfolgreicher Therapie noch ein auffallendes Wachstum. Die offen gebliebene Fontanelle schließt sich allmählich und die zurückgebliebene Zahnung macht rasche Fortschritte. Mit dem zunehmenden Wachstum schwindet auch der große, überhängende Bauch. Die Bewegungen werden frei und geschickt, Kinder, welche nicht gehen konnten, lernen gehen. Der Appetit wird erstaunlich gut, die Verstopfung verliert sich und regelmäßige Darmentleerung stellt sich wieder ein. Das Körpergewicht nimmt, besonders

anfangs, beträchtlich ab. Die subjektiven Beschwerden verschwinden sehr bald und die Kranken fühlen sich wie „neugeboren“. Im Blute hebt sich der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen.

Das psychische Verhalten erfährt unter Schilddrüsenbehandlung gleichfalls eine vollkommene Änderung. Die Trägheit und Stumpfheit macht geistiger Regsamkeit Platz, das Interesse für die Umgebung erwacht, das Gedächtnis kehrt zurück, die gewohnte Beschäftigung wird wieder aufgenommen oder Fähigkeiten erwachen. Die Sprache wird lebhafter und die Stimme hell. Die Myxödemkranken sind nach der Therapie wie umgewandelt.



Fig. 23.



Myxödem (starker Haarausfall) vor der Behandlung. (Nach *Hertoghe.*)

Die Erfolge sind jedoch nicht in allen Fällen die gleichen. Über völlige Mißerfolge wird nur selten berichtet. Die Annahme, daß in solchen Fällen die Schilddrüsenpräparate nicht wirksam waren, oder daß es sich nicht um Myxödem gehandelt hat, liegt nahe und ist gewiß nicht unberechtigt. Das Alter des Erkrankten und die Dauer der Krankheit ist auf den Heilerfolg nicht ohne Einfluß. In der Jugend wirken die Schilddrüsenpräparate vielfach schneller und ausgesprochener, besonders wenn die Erkrankungsdauer nur eine kurze war, umgekehrt dagegen im späteren Alter. Beim idiopathischen Myxödem und der Cachexia strumipriva ist die Schilddrüsentherapie fast immer von ausgezeichnetem und völlig befriedigendem Erfolg. Zumeist

genügen sehr geringe Dosen, ausnahmsweise ist eine größere Zahl von Tabletten pro die notwendig. Die Dauer der Behandlung ist nicht gleich, doch verschwinden die Erscheinungen des Myxödems gewöhnlich in verhältnismäßig kurzer Zeit von 2—3 Wochen vollkommen. Seltener bedarf es einer mehrmonatigen Therapie, meist ist dann der Erfolg nicht so befriedigend, die Symptome verschwinden nicht vollständig. Es ist in jedem Fall vorteilhaft, auch bei befriedigendem Resultate, die Therapie mit verringerter Dosis noch durch einige Zeit fortzusetzen. Nur in wenigen Fällen ist nach einer einmaligen Kur die Heilung eine dauernde. Es müßte dann angenommen werden, daß



Fig. 24.



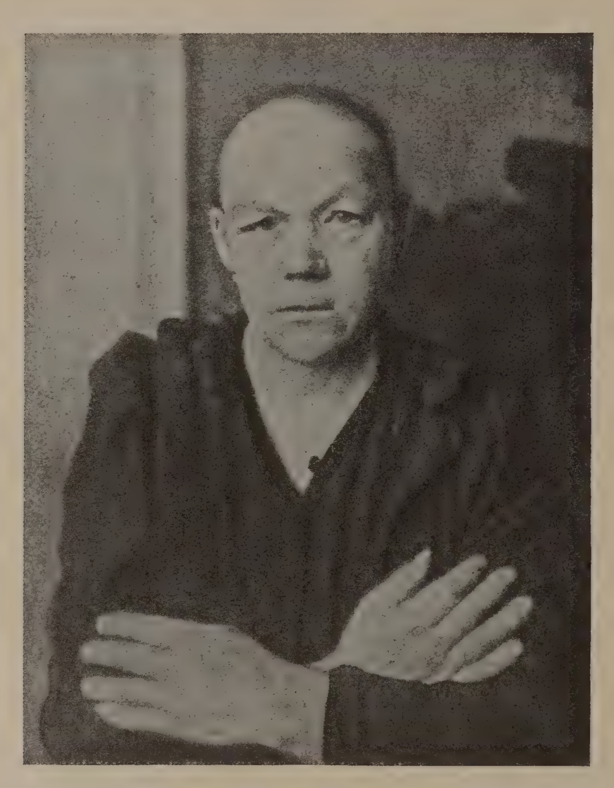
Myxödem (Fig. 23) nach der Behandlung. (Nach *Hertoghe*.)

doch noch Schilddrüsenreste vorhanden waren, welche durch die Medikation zur Tätigkeit angeregt wurden. Zumeist hält der Erfolg nach Aussetzen der Therapie nur mehr minder kurze Zeit an. Vorwiegend verschlechtert sich das Befinden der Kranken bereits nach wenigen Monaten. Eine neue Kur wird notwendig und hat auch wieder den gewünschten Erfolg. Es ist nicht immer zweckmäßig, auf den Wiedereintritt der Krankheitserscheinungen zu warten, um die Therapie wieder zu beginnen. Die andauernde Darreichung kleinster Dosen (0·1 *g*) ist, falls gut verträglich, anzuempfehlen. Unbedenklich kann aber nach völliger Heilung so lange zugewartet werden, bis ein Rückfall eben bemerkbar wird, so daß die Dauer des therapeutischen Effektes in

jedem Falle zur Kenntnis gelangt. Dementsprechend können dann Pausen in der Darreichung der Schilddrüsenmittel eingeschoben werden.

Das beste Resultat zeigt die Thyreoideatherapie auf die myxödematösen Hautveränderungen und auf das Wachstum. Die psychischen Symptome werden nicht immer in gleich effektvoller Weise beeinflußt, dies gilt insbesondere für die juvenilen Formen des Myxödems. Aus diesem Grunde ist auch der Effekt beim sporadischen Kretinismus, dem congenitalen und infantilen Myxödem, weniger ausgesprochen als bei den anderen Formen. So

Fig. 25.



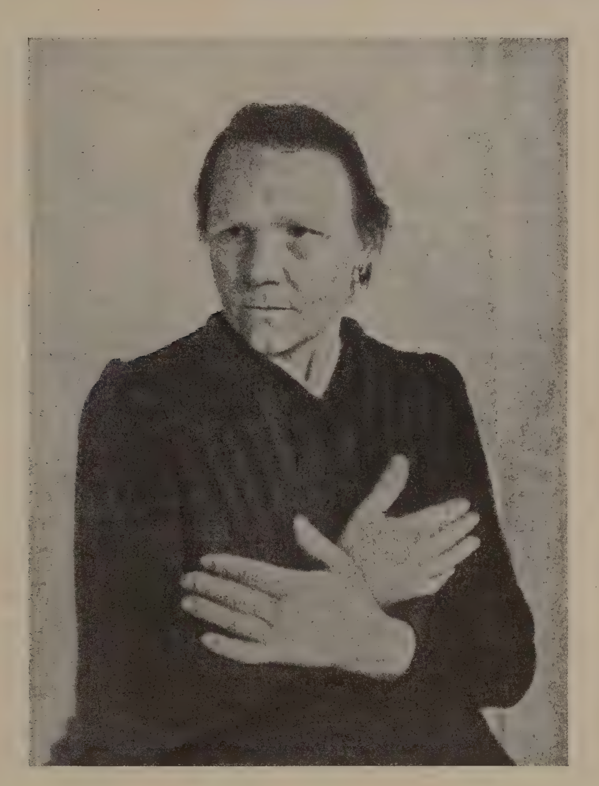
Myxödem, 52 Jahre alt. (Nach *Ewald.*)

überraschend die Wirkung auch im Anfange ist, endlich tritt ein Stillstand ein und eine weitere Besserung ist nicht mehr zu erzielen. Das Schwinden der Hautschwellungen, das vermehrte Wachstum, ein intelligenterer Gesichtsausdruck und zuweilen noch eine Besserung der psychischen Fähigkeiten ist zumeist alles, was erreichbar ist. Je früher die Schilddrüsenbehandlung einsetzt, desto besserer Effekt wird erzielt. Eine wirkliche, bleibende Heilung ist wohl nur selten erreicht worden. „Gewisse Erscheinungen gehen zurück, und damit bessert sich auch der Allgemeinzustand, aber der eigentliche Kern der Sache wird nicht getroffen" (*Ewald*[44]). Eine länger fortgesetzte Schilddrüsen-

behandlung bei Kindern kann nach *Ewald* ein unerwünschtes Ereignis in der Entwicklung einer allmählich eintretenden Skoliose oder Kyphose herbeiführen, u. zw. infolge eines übermäßig starken Wachstums.

Die Schilddrüsentherapie beim Myxödem hat auch einen mächtigen Einfluß auf den Stoffwechsel. Der Kraftumsatz wird gewaltig gesteigert. Kurze Zeit nach Thyreoideazufuhr erfolgt ein langsamer, aber stetiger Anstieg des Sauerstoffverbrauches um mehr als die Hälfte der Ausgangswerte (*Magnus-Levy*[93]). Nach eingetretener Heilung ist der Gaswechsel normal, und

Fig. 26.



Myxödem (Fig. 25) nach Schilddrüsenbehandlung. (Nach *Ewald*.)

sinkt wieder, sobald ein Rückfall sich einstellt. In gleicher Weise wird auch der Eiweißumsatz beeinflußt. Durch den gesteigerten Appetit werden größere Eiweißmengen aufgenommen, aber auch rasch umgesetzt. Die Stickstoffbilanz wird während der Schilddrüsenkur negativ, es wird mehr Stickstoff ausgeschieden als durch die Nahrung aufgenommen wird (*Ord* und *White*[111], *Treupel*[149], *Magnus-Levy*[93], *Widal* und *Javal*[155] u. a. m.). Die Schilddrüsenmedikation steigert in fast allen Fällen die Diurese außerordentlich. Die Harnstoffmenge im Urin ist vermehrt, aber im Verhältnis zum Gesamtstickstoff nicht gesteigert. Für die Harnsäure, Xanthinbasen- und Ammoniakausscheidung wurde von

Magnus-Levy eine geringe Steigerung nach Schilddrüsenzufuhr ermittelt, die Phosphorsäure-, Kalk- und Magnesiaausfuhr erleidet bei Myxödematösen während der Schilddrüseneinverleibung keine wesentliche Veränderung. *Magnus-Levy* fand in seinem Versuche nur eine Vermehrung der Kalkmenge im Kot auf Kosten der Ausfuhr im Harne. Die Chlorausscheidung stieg im Falle von *Ord* und *White*[111] während der Behandlung um ein geringes.

Während der Schilddrüsenmedikation stellt sich manchmal eine vorübergehende Albuminurie ein. Cylinder sind im Harn hierbei nur selten gefunden worden. Etwas häufiger wurde alimentäre Glykosurie beobachtet. Mehrfach konnte auch bei gewöhnlicher Kost Zucker im Urin nachgewiesen werden. *Ewald*[44] beschrieb einen Fall mit Ausscheidung von Zucker (bis 5%) nach Darreichung von Schilddrüse und Verschwinden desselben nach Aussetzen des Mittels. Nach Abheilung des Myxödems blieb der Diabetes trotz entsprechender Diät bestehen.

Ähnlich wie beim Myxödem, nur weniger deutlich, ist das Verhalten des Stoffwechsels beim Gesunden während Verabfolgung von Schilddrüsenpräparaten. Den Einfluß der Thyreoidinfütterung auf das normale Blutbild gesunder Menschen studierte *Stähelin*[164]. Eine Verminderung der weißen Blutkörperchen, besonders der polynucleären neutrophylen Leukocyten, ebenso eine ausgesprochene Lymphocytose und Vermehrung der Eosinophilen war fast immer kenntlich. Die Anzahl der Erythrocyten wurde nicht beeinflußt.

Die Reaktion Gesunder gegen Thyrenoidalmittel ist scheinbar individuell verschieden. Auch bei verhältnismäßig kleinen Gaben können sich zuweilen bedenkliche Erscheinungen, ja selbst der Tod einstellen. Außer Abmagerung und Übelkeiten, Inappetenz, Erbrechen, Mattigkeit, ziehenden Schmerzen im Kopf und den Gliedern, Durstgefühl, Schlaflosigkeit und Schwindel kommt es auch öfter zu bedrohlichen Symptomen von seiten des Circulationsapparates. Der Puls wird beschleunigt (bis zu 140 Schlägen), dabei gespannter, quälendes Herzklopfen stellt sich ein und Herzgeräusche werden hörbar. Seltener sind Hautausschläge, Urticaria, Furunculose und Fieber zu beobachten. Man bezeichnet diesen Komplex von Intoxikationssymptomen als Thyreoidismus oder Hyperthyreoidismus. Er verschwindet zumeist nach Aussetzen des Mittels. Es ist nicht unmöglich, daß in einzelnen Fällen von Thyreoidismus die ernsten Zufälle auf verdorbene oder schlecht bereitete Präparate zurückzuführen sind. Versuchsweise oder aus Versehen wurden bedeutende Schilddrüsengaben (bis 30 *g* Substanz) ohne erheblichen Schaden genommen. Jedenfalls ist immer, insbesondere bei Herzkranken, Vorsicht bei Thyreoideamedikation geboten.

Ewald[44] fand, daß die Schilddrüsenpräparate bei gleichzeitigen Arsengaben besser vertragen werden. Er reicht daher bei längerer Thyreoideakur stets 1—2 *mg* arseniger Säure oder die entsprechende Menge *Fowler*scher Lösung.

Behufs Vermeidung der ununterbrochenen oralen Schilddrüsentherapie wurde die Frage der Schilddrüsentransplantation neuester Zeit wieder in Fluß

gebracht, obzwar die früheren Versuche nicht ermutigend waren. Wie bereits erwähnt, implantierte man Schilddrüsen in die Bauchhöhle, unter die Haut, in die Nieren und das Knochenmark. Das Schilddrüsengewebe heilte allerdings ein, ging aber in kurzer Zeit wieder zu grunde und wurde durch Bindegewebe ersetzt. Zuweilen fand sich im implantierten Gewebe Kolloid, doch wurde dasselbe nur in ungenügender Menge erzeugt oder wurde ungenügend abgeführt. Von dem Gedanken ausgehend, daß die Milz infolge ihres eigentümlich gebauten Blutgefäßsystems und der vorzüglichen Durchströmungsverhältnisse, ein ausgezeichnetes Organ für Überpflanzung von Gewebsstücken sei, versuchte *Payr*[114] Schilddrüse in dieses Organ zu implantieren. Gleiche Versuche waren bereits vorher von *Stilling*[146] unternommen worden. Die an Hunden, Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführten Versuche ergaben anscheinend treffliche Resultate, denn die thyreoidektomierten Tiere blieben fast ein Jahr ohne Ausfallserscheinungen am Leben und gingen erst nach Splenektomie zu grunde. Fußend auf diese gelungenen Versuche, wagte *Payr* bei einem total verblödeten, im Wachstum zurückgebliebenen 6jährigen Kinde mit schwerem infantilen Myxödem, welches durch $3^1/_2$ Jahre vergeblich mit Schilddrüsenfütterung behandelt worden war, ein Stück Schilddrüse, welches der Mutter des Kindes frisch entnommen wurde, in die Milz einzupflanzen. Nach 6 Monaten war eine erhebliche Besserung wahrzunehmen. Die myxödematöse Hautschwellung verlor sich, das Kopfhaar wurde dichter, die Körperlänge nahm um 12 *cm* zu, das Kind wurde lebhaft, lernte gehen, zeigte Geschick und erwachende Intelligenz, nur die Sprache zeigte keine Fortschritte. Der Erfolg blieb aber nicht anhaltend, da *Payr* bereits nach kaum 2 Jahren bekennen mußte, daß die Fortschritte nicht befriedigend waren. Obgleich somit der Effekt der gefährlichen Operation kein bleibender war, regte derselbe doch zur Wiederholung an. Der Ersatz der verloren gegangenen Schilddrüsenfunktion durch Implantation eines funktionsfähigen Gewebes wäre trotz der Operationsgefahren in einzelnen Fällen ein großer Gewinn und der ununterbrochenen oralen Therapie vorzuziehen, wenn die Krankheit wirklich geheilt werden könnte. Zahlreiche diesbezügliche Tierexperimente wurden neuerdings unternommen (*Christiani* und *Kummer*[34], *Carraro*[31], *Sermann*[140], *Tereschkowitsch*[147], *Salzer*[131], *Carrel*[30], *Stich* und *Makkas*[145] und *Borst* und *Enderlen*[19]). Die Erfolge waren sehr verschieden. Von großem Interesse sind die Versuche *Carrels*, welcher die mit ihren Gefäßen exstirpierte Schilddrüse von Tieren mit Hilfe der Gefäßnaht anderen Tieren zu überpflanzen und sie auf diese Art unmittelbar mit dem Kreislauf in Verbindung zu bringen unternahm. Diese sogar an Menschen vorgenommenen Versuche (*Enderlen* und *Borst*[19]) mißglückten aber.

Unerschrockene Chirurgen wagten in den letzten Jahren wiederholt bei verschiedenen Formen von Myxödem den operativen Weg der Implantation von Schilddrüsengewebe. Die hierbei als Kretinismus bezeichneten Fälle dürften wohl „sporadischer Kretinismus“ gewesen sein. *Müller*[106], *Moscowicz*[104] sowie *v. Bramann*[21] pflanzten mit angeblich gutem Erfolge Schilddrüsengewebe in die Metaphyse der Tibia.

E. Bircher[17] kommt auf Grund aller aus der Literatur zusammengetragenen Tatsachen und eigenen experimentellen Erfahrungen in einem ausgezeichneten kritischen Referat über die Frage der Transplantation der Schilddrüse zu folgenden Schlüssen: „1. Es gelingt weder bei Mensch noch Tier alloplastisch Schilddrüse zur Einpflanzung zu bringen. 2. Heteroplastische Implantation von Schilddrüsenmaterial bei Tieren ist verschiedenen Experimentatoren gelungen. Die Funktion der implantierten Stücke scheint von längerer Dauer zu sein. Die Heteroplastiken, welche bisher am Menschen ausgeführt wurden, sind durchweg von keiner dauernden Funktion begleitet gewesen. 3. Autoplastiken gelingt es sehr gut auszuführen. Doch haben diese für den Menschen praktisch-therapeutisch sehr geringen Wert. 4. Als Implantationsstelle empfiehlt sich die schon von *H. Bircher* gewählte Bauchhöhle, bzw. das Peritoneum zu wählen. Als weitere Orte kommen in absteigender Reihenfolge Subcutis, Milz, Knochenmark und Leber in Betracht."

Ein Dauererfolg scheint bisher bei keinem Fall von Myxödem durch Implantation im Schilddrüsengewebe geglückt zu sein. Die Zukunft wird lehren, ob künftig und bei vermehrter Zahl von Fällen ein günstigeres Resultat zu erzielen sein wird. Die Operationsgefahr ist jedenfalls sehr groß und jede geglückte Durchführung ein chirurgisches Meisterstück. Ein größerer Erfolg als bei oraler Schilddrüsendarreichung wird wohl kaum zu erzielen sein, insbesondere dürften die psychischen Besserungen gleichfalls geringwertig sein. Zweifelhaft bleibt immer, ob es gelingen wird, das implantierte Schilddrüsengewebe dauernd funktionsfähig zu erhalten. Nur unter dieser Voraussetzung hat aber die gefährliche Operation eine Berechtigung.

Literatur: Zusammenfassende Literaturverzeichnisse finden sich bei: *E. Bircher,* Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Erg. d. Path. **1911**, Jahrg. 15, S. 81. — *G. Buschan,* Über Myxödem und verwandte Zustände. Leipzig u. Wien **1896**. — *v. Eiselsberg,* Die Krankheiten der Schilddrüse. D. Chir. Lief. 38, Stuttgart **1901**. — *C. A. Ewald,* Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. 2. Aufl. Wien und Leipzig. **1909**. — *P. Jeandelize,* Insuffisance thyroidienne et parathyroidienne. Paris **1903**. — *F. Siegert,* Myxödem im Kindesalter. Erg. d. inn. Med. **1909**, VI, S. 601.

[1] *R. Abrahams,* Myxoedema treated with thyroid extract; report and presentation of a case. NY. med. rec. 6. April **1895**. — [2] *G. Alexander,* Das Gehörorgan der Kretinen. A. f. Ohr. **1908**, LXXVIII, S. 54. — [3] *Alt,* Zur Schilddrüsenbehandlung des angeborenen Myxödems. M. med. Woch. **1904**, Nr. 28, S. 1238. — [4] *J. A. Andersson,* Über den Stoffwechsel bei Myxödem vor und während der Behandlung mit Jodothyrin und Thyreoideatabletten. Hygiea. Stockholm **1898**, LX. — [5] *L. Aschoff,* Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. D. med. Woch. **1899**, S. 203. — [6] *A. Baldoni,* Lo scambio gassoso pulmonare nei cani tiroidectomizzati. Bull. d. R. acad. med. di Roma. **1899**, XXV, S. 319. — [7] *W. Baldwin,* Some cases of Graves' disease succeded by thyroid atrophy. Lanc. 15. Jan. **1895**. — [8] *G. Barling,* Necropsy of a case of myxoedema. Lanc. 20. Nov. **1886**, S. 970. — [9] *E. Baumann,* Über die Jodverbindungen der Schilddrüse. M. med. Woch. **1896**, Nr. 14 u. 17, S. 309 u. 398. — [10] *E. Baumann,* Über die Wirksamkeit des Thyrojodins. M. med. Woch. **1896**, Nr. 20, S. 476. — [11] *Baumgärtner,* Zur Cachexia strumipriva. Verh. d. D. Ges. f. Chir. **1884**. — [12] *Baumgärtner,* Über Cachexia strumipriva. D. med. Woch. **1886**, Nr. 50, S. 891. — [13] *C. Beadles,* The treatment of myxoedema and cretinisme being

a review of the treatment of these diseases with thyroid gland. With a table of 100 published cases. J. of ment. sc. Juli u. Okt. **1893**. — [14] *Bence* u. *Engel*, Über die Veränderungen des Blutbildes beim Myxödem. Wr. kl. Woch. **1908**, Nr. 25, S. 905. — [15] *Benjamin* u. *Reuß*, Über den Stoffwechsel bei Myxödem. Jahrb. f. Kind. **1908**, LXVII, S. 261. — [16] *G. v. Bergmann*, Der Stoff- und Energieumsatz beim infantilen Myxödem und bei Adipositas universalis, mit einem Beitrag zur Schilddrüsenwirkung. Zt. f. exp. Path. **1909**, V, S. 646. — [17] *E. Bircher*, Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Erg. d. Path. **1911**, Jahrg. 15, S. 82. — [18] *H. Blaise*, De la cachexie pachydermique. A. d. neur. **1882**, III, Nr. 7 u. 8, S. 60 u. 141. — [19] *Borst* u. *Enderlen*, Über Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. D. Zt. f. Chir. XCIX. — [20] *R. Boyce*, Enlargement of the hypophysis cerebri in myxoedema; with remarks upon hypertrophy of the hypophysis associated with changes in the thyroid body. J. of Path. and Bact. Okt. **1892**, Nr. 2. — [21] *v. Bramann*, Über Schilddrüsenimplantation bei Myxödem und Kretinismus. D. med. Woch. **1909**, Nr. 40, S. 1738. — [22] *Byrom Bramwell*, Anaemia and other diseases. Liverpool **1899**, S. 311. — [23] *Byrom Bramwell*, Clinical features of myxoedema. Edinburgh med. j. Mai **1893**. — [24] *Buchanan*, Case of myxoedema with microscopie examination of the thyroid gland. Glasgow med. j. Nov. **1892**. — [25] *O. Burchardt*, Cas de myxoedème guéri par le suc thyroïdien, mort par bronchopneumonie. Autopsie, abscence totale du corps thyroïde. R. med. de la suisse rom. 20. Juni **1895**. — [26] *G. Buschan*, Über Myxödem und verwandte Zustände. Leipzig u. Wien **1896**. — [27] *Bushton-Parker*, Br. med. j. Mai **1897**. — [28] *Buzdygan*, Zwei Fälle von Myxödem. Wr. kl. Woch. **1891**, Nr. 31; Przeglad lekarski **1891**, Nr. 4—7. — [29] *Campbell*, Myxoedema and anomalous cases. Montreal med. j. **1888**, XVII, S. 256. — [30] *A. Carell* and *C. C. Guthrie*, Exstirpation and replantation of the thyroid plane with reversal of the circulation. Science **1905**; Cpt. r. d. Biol. **1905**, LIX, Nr. 24, S. 518. — [31] *Carraro*, Über Schilddrüsenverpflanzung in verschiedene Organe. D. Zt. f. Chir. XCVII. — [32] *Chamisso de Boncourt*, Die Struma der Zungenwurzel. B. z. Chir. **1897**, XIX, H. 2, S. 281. — [33] *Charcot*, Myxoedème, cachexie pachydermique, état crétinoide. Gaz. de hôp. **1881**, Nr. 10. — [34] *Christiani* u. *Kummer*, Über funktionelle Hypertrophie der überpflanzten Schilddrüsenstücke beim Menschen. M. med. Woch. **1906**, Nr. 49, S. 2377. — [35] *Cunnigham*, Myxoedema associated with goitre. Br. med. j. 10. Dez. **1892**. — [36] *Curling*, Med. chir. Transact. XXXIII, S. 303. — [37] *E. Cushier*, Case of myxoedema with a. p. m. examination. A. of med. **1882**, VIII, S. 203. — [38] *Th. Dieterle*, Die Athyreosis, unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden Skeletveränderungen sowie der differentialdiagnostisch vornehmlich in Betracht kommenden Störungen des Knochenwachstums. Virchows A. **1906**, CLXXXIV, S. 56. — [39] *Virg. Ducceschi*, I processi di ossidazione e di sintesi negli animali stiroidati. Lo sperim. **1896**, L; A. it. de Biol. **1896**, Nr. 26 u. 27. — [40] *U. Dutto* u. *D. Lo Monaco*, Alcune ricerche sul metabolismo nei cani privati delle tiroide. Bull. d. soc. Lancis. d. osped. di Roma. **1895**, XV, Nr. 1. — [41] *ver Ecke*, Corps thyreoide et changes organiques. A. int. de pharm. **1897**, Nr. 4. — [42] *W. Erb*, Über Myxödem. Berl. kl. Woch. **1887**, Nr. 3, S. 33. — [43] *J. Erdheim*, Über Schilddrüsenaplasie. Geschwülste des Ductus thyreoglossus. Über einige menschliche Kiemenderivate. B. z. path. Anat. **1903**, XXXV. — [44] *C. A. Ewald*, Die Erkrankungen der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. 2. Aufl. Wien **1909**. — [45] *C. H. Fagge*, On sporadic cretinisme occuring in England. Med. chir. transact. LIV, S. 155. — [46] *Fr. Förster*, Über einen durch Schilddrüsenfütterung erfolgreich behandelten Fall von Myxoedema operativum. D. med. Woch. **1897**, Nr. 12, S. 181; Weitere Beobachtungen an einem Fall von Myxoedema operativum. D. med. Woch. **1897**, Nr. 16, S. 248. — [47] *E. Formanek*, Ein Beitrag zur Kenntnis der strumipriven Kachexie. Verh. d. Böhm. Akad. d. Wiss. **1896**, II, Nr. 27. — [48] *S. Fränkel*, Über die Wirksamkeit des Thyreoantitoxins. Wr. med. Bl. **1896**, Nr. 51. — [49] *A. Fournier*, Un cas de myxoedème et quelques réflexions sur la pathogènie de cette affections. Gaz. hebd. **1882**, XIX, S. 55. — [50] *E. Fox*, A case of myxoedema treated by taking extract of thyroid by the mouth. Br. med. j. 29. Okt. **1892**. — [51] *Garnier* et *Lebret*, Exploration des fonctions rénale-intestinale et hépatique chez un myxoedemateux. Soc. des méd. des hôp. **1905**.

— [52] *Garré,* Zur Frage der Kropfexstirpation mit Bemerkungen über Cachexia strumipriva. Korr. f. Schw. Ä. **1886**, Nr. 21. — [53] *W. A. Gluziński* u. *J. Lemberger,* Über den Einfluß der Entfernung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel im tierischen Organismus. Rozprawy akademii mniejetuvici. — [54] *W. S. Greenfield,* Some disease of the thyroid gland. Lanc. 16. u. 23. Dez. **1893**. — [55] *R. Grundler,* Zur Kachexia strumipriva. Mitt. a. d. chirurg. Klinik zu Tübingen. **1884**, H. 3, S. 420. — [56] *W. A. Gull,* A cretinoid state supervening in adult life in women. Transact of the clin. soc. **1874**, VIII, S. 180. — [57] *Hadden,* Du myxoedème. Pr. méd. **1880**, Nr. 31, S. 603. — [58] *Halliburton,* Mucin in myxoedema; Fourther analyses. J. of Path. and Bact. **1892**, I, S. 90. — [59] *Hamilton Allan,* A case of myxoedema. NY. med. rec. 24. Dez. **1882**, S. 645; Med. news. **1882**, S. 694. — [60] *Hamilton Allan,* A case of myxoedema in the male. J. of nerv. and ment. dis. **1885**, S. 180. — [61] *Hammond,* On myxoedema with special reference to its cerebral and nervous symptoms. Neur. contrib. **1881**, I, S. 36. — [62] *J. Harley,* The pathology of myxoedema, illustrated in a typical case. Med. chir. trans. London **1884**, LVII, S. 109. — [63] *Haushalter* et *Guérin,* Troubles des échanges nutritifs dans le myxoedème infantile, évalués d'après les résultats de l'analyse urinaire. R. mens. des mal. des enf. Mai **1902**. — [64] *Hertoghe,* Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachstums und der Entwicklung und dem chronisch gutartigen Hypothyreoidismus. Übers. v. Spiegelberg. München **1900**. — [65] *Hirsch,* Ein Fall von Myxödem. Berl. kl. Woch. **1888**, Nr. 10, S. 195. — [66] *L. Hochgesund,* Die Kropfoperationen an der chirurgischen Klinik zu Heidelberg in den Jahren 1878—1888. B. z. Chir. VI, S. 646. — [67] *Houghhardy* u. *Langstein,* Stoffwechsel bei infantilem Myxödem. Jahrb. f. Kind. **1905**, LXIV, S. 634. — [68] *V. Horsley,* Die Funktion der Schilddrüse. Eine historischkritische Studie. Festschrift f. R. Virchow. Berlin **1891**, I. — [69] *Howitz,* Bidrag til behandling of myxoedem. Forhandl. red. 14. scand. Naturfork. i Kjobenhavn. 4.—9. Juli **1882**. — [70] *H. Hun* u. *M. Prudden,* Myxoedema; four cases with two autopsies. Am. j. of med. sc. **1888**, XCVI, S. 4 u. 140. — [71] *Jeandelize,* Insuffisance thyroidienne et parathyroidienne. Paris **1903**. — [72] *M. Jürgens,* Myxödem. Petersb. med. Woch. **1889**, Nr. 51. — [73] *M. Jürgens,* Unusual form of myxoedema. Lanc. 1. März **1890**, S. 484. — [74] *A. S. Juschtschenko,* Zur Physiologie der Schilddrüse: Gehalt an Phosphor, Stickstoff und Lipoiden bei thyreoidektomierten Tieren. Biochem. Zt. **1913**, XLVIII, S. 64. — [75] *Max Kassowitz,* Infantiles Myxödem, Mongolismus und Mikromelie. Wien **1902**. — [76] *R. Kirk,* Myxoedema. Glasgow med. j. **1883**, Nr. 6, S. 452; **1884**, Nr. 1, S. 1. — [77] *R. Kirk,* Notes on cases of myxoedema. Lanc. 23. Sept. **1893**. — [78] *Th. Kocher,* Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. A. f. kl. Chir. **1883**, XXIX, H. 2, S. 255. — [79] *Th. Kocher,* Eine neue Serie von 600 Kropfoperationen. Korr. f. Schw. Ä. **1898**, XXVIII, S. 18. — [80] *A. Köhler,* Zur Myxödemfrage. Berl. kl. Woch. **1889**, Nr. 41, S. 903. — [81] *R. Köhler,* Myxödem, auf Syphilis beruhend. Berl. kl. Woch. **1892**, S. 743. — [82] *R. Köhler,* Myxödem auf seltener Basis. Berl. kl. Woch. **1894**, Nr. 41, S. 927. — [83] *Kowálewski,* Myxoedème ou cachexie pachydermique. A. de neur. **1890**, XVIII, Nr. 54. — [84] *Kräpelin,* Zur Myxödemfrage. Neur. Zbl. **1890**, Nr. 3. — [85] *Kräpelin,* Über Myxödem. A. f. kl. Med. **1892**, XLIX, Nr. 6. — [86] *E. Lardy,* Contribution à l'histoire de la Cachexie thyréoprive. Berne **1894**. — [87] *Lebreton* et *Vaquez,* Un cas de myxoedème, traitement thyroïdien; modification du sang. R. neur. **1895**, Nr. 4. — [88] *Lebreton* et *Vaquez,* Du sang dans le myxoedème. Mercredi méd. **1895**, Nr. 3, S. 29. — [89] *Leichtenstern,* Myxödem und Entfettungskuren mit Schilddrüsensaft. D. med. Woch. **1894**, Nr. 50, S. 932. — [90] *Leichtenstern,* Ein mittels Schilddrüseninjektion und -fütterung erfolgreich behandelter Fall von Myxoedema operativum. D. med. Woch. **1893**, Nr. 50, S. 1334. — [91] *Luxemburg,* Vorführung eines 19jährigen myxödematösen Mädchens, das mit Thyreoidin behandelt wurde. Med. Ges. in Warschau. Sitzung v. 26. März 1901. Neur. Zbl. **1903**, S. 448. — [92] *Mackenzie,* A case of myxoedema treated with great benefit by feeding with fresh thyroid glands. Br. med j. 29. Okt. 1892; Lanc. 29. Okt. **1892**. — [93] *Ad. Magnus-Levy,* Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger „Drüsen ohne Ausführungsgang“ in C. v. Noordens Handb. d. Path. d. Stoffwechsels. Berlin **1907**, II, S. 311. — [94] *Ad. Magnus-Levy,* Über Myxödem, Zt. f. kl. Med. **1904**, LII, S. 201. — [95] *Ad. Magnus-Levy,* Untersuchungen zur Schilddrüsen-

frage. Zt. f. kl. Med. **1897**, XXXIII, H. 3 u. 4, S. 269. — [96] *Ernst Maier,* Weitere Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels thyreoidektomierter Kaninchen. Inaug.-Diss. Würzburg **1897**. — [97] *W. Manasse,* Über Myxödem. Berl. kl. Woch. **1888**, Nr. 29 u. 47, S. 585 u. 955. — [98] *Marchand,* Sporadischer Kretinismus mit Myxödem mit fast totaler Aplasie der Schilddrüse. D. med. Woch. **1906**, Vereinber. S. 1222. — [99] *S. J. Meltzer,* Die Behandlung von Myxödem mit Schilddrüsenextrakt. NY. med. j. April **1894**. — [100] *S. J. Meltzer,* Über die Geschichte der Schilddrüsentherapie und deren Anwendung in der inneren Medizin. NY. med. Mon. **1895**, VII. — [101] *Mendel,* Ein Fall von Myxödem. D. med. Woch. **1893**, Nr. 2, S. 25. — [102] *Michaelson,* Über den Einfluß der Exstirpation der Schilddrüse auf den Gaswechsel bei Katzen. Pflügers A. **1889**, XLV, S. 622. — [103] *Morvan,* Contribution à l'étude du myxoedème. Gaz hebd. **1881**, Nr. 34—37. — [104] *Moscowicz,* Verh. d. Chirurgenkongr. **1908**. — [105] *Mosler,* Über Myxödem. Virchows A. **1888**, CXIV, S. 442; Berl. kl. Woch. **1881**, S. 461; D. med. Woch. **1888**, Nr. 21; Zbl. f. Chir. **1889**, Nr. 29, Beil.; Berl. kl. Woch. **1889**, H. 14. — [106] *Müller,* Verh. d. Chirurgenkongr. **1908**. — [107] *Murray,* Diaseases of the thyroid gland. London **1900**. — [108] *Murray,* Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of an sheep. Br. med. j. 10. Okt. **1891**, S. 796. — [109] *Nauwerck,* Beiträge zur Pathologie des Gehirns. A. f. kl. Med. **1881**, XXIX, S. 34. — [110] *William Ord,* On myxoedema, at terme proposed to be applied to an essential condition in the cretinoid affection. Med. chir. Trans. **1878**, LXI, S. 57. — [111] *William Ord* and *E. White,* On certain changes observed in the urine in myxoedema after the administration of glycerin extract of thyroid gland. Br. med. j. **1893**, Nr. 2, S. 216. — [112] *A. Oswald,* Zur Kenntnis des Thyreoglobulins. Zt. f. phys. Chem. **1901**, XXXII, H. 1 u. 2. — [113] *Palleske,* Heilung eines operativ entstandenen Myxödems durch Fütterung mit Schilddrüse. D. med. Woch. **1895**, Nr. 7, S. 103. — [114] *E. Payr,* Transplantationen von Schilddrüsenpräparaten in die Milz. A. f. kl. Chir. **1906**, LXXX, H. 3 u. 4, S. 1. — [115] *E. Payr,* Experimentelle Untersuchungen über die Schilddrüsentransplantationen bei Hunden, Katzen und Kaninchen. 35. Chirurgenkongr. **1906**. — [116] *E. Payr,* Über eine angebliche Transplantation von Schilddrüse in die Niere. M. med. Woch. **1912**, S. 904. — [117] *P. R. Pel,* Myxoedema. Geneesk. Bladen. **1895**, II, Nr. 1. — [118] *P. R. Pel,* Myxödem. Samml. kl. Vortr. v. Volkmann. Leipzig **1895**, Nr. 123. — [119] *Pilcz,* Jahrb. f. Psych. **1901**, XX. — [120] *J. Pineles,* Über Thyreoplasie und infantiles Myxödem. Wr. kl. Woch. **1902**, Nr. 43, S. 1129. — [121] *G. Pisenti,* Di una lesione del sistema nervosa centrale negli animali stiroidati. Riv. ven. di sc. med. **1894**, Nr. 4. — [122] *G. Pisenti* u. *G. Viola,* Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Hypophyse und bezüglich der Verhältnisse zwischen Hirnanhang und Schilddrüse. Zbl. f. d. med. Wiss. **1890**, Nr. 25 u. 26. — [123] *E. Ponfick,* Myxödem und Hypophysis. Zt. f. kl. Med. **1899**, XXXVIII. — [124] *W. Ponndorf,* Über das Myxödem. Inaug.-Diss. Jena **1889**. — [125] *de Quervain,* Die akute nichteiterige Thyreoiditis. Jena **1904**. — [126] *Reverdin,* Du myxoedème, opératoire. Genève **1883**; Ann. de derm. IV, S. 531. — [127] *Rieß,* Über einen Fall von Myxödem. Berl. kl. Woch. **1886**, Nr. 51. — [128] *Robinson,* Myxoedema associated with goitre. Br. med. j. 7. Jan. **1893**. — [129] *J. Rotter,* Die operative Behandlung des Kropfes. A. f. kl. Chir. **1885**, XXXI, H. 4. — [130] *Rumpel,* Ein Fall von myxödemartiger Erkrankung bei Hodenatrophie. Neur. Zbl. **1896**, Nr. 9. — [131] *Salzer,* Zur Frage der Schilddrüsentransplantation. A. f. kl. Chir. LXXXIX, H. 4. — [132] *Schein,* Das Schilddrüsensekret in der Milch. Wr. med. Woch. **1895**, Nr. 12—14, S. 513, 558 u. 599. — [133] *Schiff,* Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluß des Nervensystems auf die Erzeugung des Diabetes. Würzburg **1859**. — [134] *Schlagenhaufer* u. *v. Wagner,* Beiträge zur Ätiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Leipzig u. Wien **1910**. — [135] *H. Schmid,* Ein Fall von Cachexia strumipriva. Berl. kl. Woch. **1886**, Nr. 31, S. 509. — [136] *Schotten,* Über Myxödem und seine Behandlung mit innerlicher Darreichung von Schilddrüsensubstanz. M. med. Woch. **1893**, Nr. 51 u. 52, S. 981 u. 1002. — [137] *Schwaß,* Zur Myxödemfrage. Berl. kl. Woch. **1889**, Nr. 21, S. 463. — [138] *J. Seldowitsch,* Ein Fall von Struma accessoria baseos linguae; Entstehung eines Myxödems nach Entfernung derselben. Zbl. f. Chir. **1897**, Nr. 17, S. 499. — [139] *Semon,* Case of myxoedema. Trans. of the

clin. soc. of London. **1880/81**, XIV, S. 61. — [140] *Sermann Chava,* Über eine neue Methode der Transplantation des Schilddrüsengewebes. D. Zt. f. Chir. XCVI. — [141] *F. Siegert,* Myxödem beim Kindesalter. Erg. d. inn. Med. **1910**, VI, S. 601. — [142] *J. L. Smith,* On some affects of thyroidectomy in animals. J. of phys. **1898**, XVI, S. 378. — [143] *Spolverini,* De l'influence nocive sur le nourrisson des conditions pathol. de la gl. thyr. chez la mère ou la nourrice. R. d'hyg. **1909**, VIII, S. 1. — [144] *A. Steyrer,* Über den Stoff- und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedowii. Zt. f. exp. Path. **1907**, IV, S. 720. — [145] *Stich* u. *Makkas,* Zur Transplantation der Schilddrüse mittels Gefäßnaht. B. z. Chir. LX. — [146] *Stilling,* Die Entwicklung transplantierter Gewebe. Verh. d. D. Path. Ges. Kassel **1902**. — [147] *Tereschkowitsch,* Beitrag zur Transplantation der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Basel **1909**. — [148] *P. Tiemann,* Die kataphorischen Wirkungen des galvanischen Stromes in der Medizin. Inaug.-Diss. Berlin **1889**. — [149] *G. Treupel,* Stoffwechselversuche bei einem mit „Jodothyrin" (Thyrojodin) behandelten Falle von Myxödem und Mitteilung einiger Tierversuche mit Jodothyrin (Thyrojodin). M. med. Woch. **1896**, S. 885. — [150] *Unna,* Demonstration von Schnitten von zwei verschiedenen Myxödemfällen. M. med. Woch. **1896**, Nr. 25, S. 602. — [151] *v. Wagner,* Myxödem und Kretinismus. Handb. der Psychiatrie von Aschaffenburg. **1912**. — [152] *v. Wagner,* Zweiter Bericht über die Behandlung des endemischen Kretinismus mit Schilddrüsensubstanz. Wr. kl. Woch. **1907**, S. 33. — [153] *Werner,* Ein Fall von Myxödem. Württ. med. Korr. **1888**, Nr. 1. — [154] *Whitwell,* The nervous element in myxoedema in the male. Br. med. j. 27. Febr. **1892**. — [155] *Widal* et *Javal,* Echanges nutritifs chez un myxoedemateux. Cpt. r. de Biol. LIV, S. 495. — [156] *G. Vassale,* Interno agli effetti dell'injezione intravenose di succo di tiroide nei cani operati di extirpazione delle tiroide. Riv. sperim. die frenatr. **1891**, XVI, S. 439. — [157] *G. Vassale,* L'organoterapia e in modo speciale la tireoterapia. Lo Sperim. **1896**. — [158] *F. Vermehren,* Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Glandula thyreoidea an Individuen mit und ohne Myxödem. D. med. Woch. **1893**, S. 1037. — [159] *F. Vermehren,* Studier over Myxoedemet. Inaug.-Diss. Kjobenhavn **1895**. — [160] *F. Vermehren,* Nogle Bemerkningen om Behandlingen af Myxoedem. Hospitalstid. **1893**, S. 389. — [161] *R. Virchow,* Über Myxödem. D. med. Woch. **1887**, S. 108. — [162] *A. Löwy* u. *P. Sommerfeld,* Untersuchungen an einem Fall von kindlichem Myxödem. D. med. Woch. **1912**, Jahrg. 38, S. 754. — [163] *G. H. Caldwell,* As note on the effects of intravenous injections of thyroid pressure liquid in dogs and cats. Am. j. of phys. **1912**, XXX, S. 42. — [164] *W. Stähelin,* Experimentelle Beiträge zur Veränderung des normalen Blutbildes beim Menschen nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz. Med. Kl. **1912**, VIII, S. 994. — [165] *G. Mansfeld* u. *F. Müller,* Die Ursache der gesteigerten Stickstoffausscheidung infolge Sauerstoffmangels. Pflügers A. **1911**, CXLIII, S. 157. — [166] *E. Thomas,* Zur Einteilung der Myxödemformen. D. med. Woch. **1912**, Jahrg. 38, S. 461. — [167] *Th. Kocher,* Das Blutbild bei Cachexia thyreopriva (Myxödem, kretinoide Zustände). A. f. kl. Chir. **1912**, XCIX, S. 280. — [168] *B. Huguenin,* De l'éosinophilie dans l'hypothyroïdisme. Schweiz. Rundschau **1912**, XII, S. 809. — [169] *A. Fonio,* Über den Einfluß von Basedowstruma und Kolloidstrumapräparaten und Thyreoidin auf den Stickstoffwechsel und auf das Blutbild von Myxödem unter Berücksichtigung ihres Jodgehaltes. Mitt. a. d. Gr. **1911**, XXIV, S. 123. — [170] *Hertoghe,* Du coma myxoedémateux. Bull. de Belgique. 25. Febr. **1911**.

Morbus Addisonii.

Von **Prof. Dr. med. Rahel Hirsch**, Assistentin der II. med. Universitätsklinik der Königl. Charité, Berlin.

I. Einleitung.

Historischer Überblick, Anatomie und Physiologie der Nebennieren.

Die Nebennieren sind erst im Jahre 1543 von *Bartholomäus Eustach*[1] entdeckt und beschrieben worden. Weder in der griechischen, noch in der römischen, noch in der arabischen medizinischen Literatur findet sich irgendwelcher Hinweis auf die Nebennieren.

Die Beobachtungen von *Bartholomäus Eustach* beziehen sich nur auf die Anatomie des Organs; mit Bezug auf die physiologische Bedeutung sagt er: „Iis relinquo qui anatomen accuratis exercent, inquirendum".

Über die Bedeutung der Nebennieren sagt *Albrecht v. Haller*[2], indem er sich der zu seiner Zeit herrschenden Anschauung anschließt, daß sie einen ganz specifischen, durch Alkohol koagulierbaren Stoff secernierten. Diese specifische Nebennierensubstanz ist nach dieser Anschauung für das intrauterine Leben von größerer Bedeutung als für das extrauterine. Trotzdem hält *Haller* die Nebennieren nicht für rein embryonale Gebilde, da ihre relative Größe, ebenso das Fortbestehen durch das ganze Leben hindurch funktionelle Bedeutung für das postfötale Leben haben müsse.

Meckel[3] ist es dann gewesen, der zuerst auf vergleichend-anatomischer Basis die Bedeutung des Organs zu ergründen bestrebt gewesen ist. Daß die Nebennieren für den Organismus unentbehrliche Organe sind, darauf wies allein schon ihr Vorhandensein in allen Tierklassen hin. Der gleichzeitig zu beobachtende Defekt der Geschlechtsorgane und der Nebennieren bei Embryonen mit vollständiger Ausbildung des uropoetischen Apparates war für *Meckel* der Hinweis auf synergetische Beziehung der Organe untereinander. Daß auch unter pathologischen Bedingungen diese Koinzidenz auftrat, war eine weitere Stütze dieser alten Hypothese.

Andere Autoren, wie *Nagel*[4], sahen die Bedeutung der Nebennieren in Veränderungen, die das Blut durch sie erfahren sollte. Nach *Bergmann*[5] sind die Nebennieren Ganglien. Den Nervenreichtum, auf den *Bergmann* so hingewiesen hatte, sah auch *Ecker*[6], aber er gelangte durch seine entwicklungsgeschichtlichen und vergleichend-anatomischen Untersuchungen zu dem Resultate, daß die Nebennieren Drüsen sind, u. zw. Blutgefäßdrüsen.

Welche Bedeutung die Nebennieren tatsächlich haben, wissen wir erst durch die fundamentale Arbeit von *Addison*[7] aus dem Jahre 1855. Ein Jahr später, nachdem *Addison* seine Fälle mit dem Obduktionsergebnis der Erkrankung der Nebennieren mitgeteilt hatte, veröffentlichte *Brown-Séquard*[8] die Folgezustände nach Exstirpationsversuchen der Nebennieren bei verschiedenen Tieren.

Wesentliches Resultat war, daß die Nebennierenexstirpation nicht nur beiderseitig, sondern auch einseitig den Tod zur Folge hat. Im ersteren Falle stirbt das Tier durchschnittlich nach $9^1/_2$ Stunden, bei einseitiger Exstirpation in ca. 25 Stunden.

Aus diesen Folgeerscheinungen zog *Brown-Séquard* den Schluß, daß durch Ausschaltung der Nebennieren ein toxischer Stoff entstehe, der die charakteristische Schwäche und den Exitus zur Folge habe.

Eine weit größere Bedeutung kommt aber nach *Brown-Séquard* der Durchtrennung der Nervenäste zu, die vom Sympathicus zu den Nebennieren verlaufen.

Gegen diese Anschauungen traten *Gratiolet*[9], *Philippeaux*[10], auch *Schiff*[11] und *Harley*[12] auf.

Anatomische Untersuchungen, die unsere Kenntnis zu fördern geeignet gewesen sind, lieferten *Leydig*[13], *Kölliker*[14] und *Arnold*[15]. Nach *Leydig* wirkt die Marksubstanz der Nebennieren wie ein Gangliennervencentrum. *Kölliker* erkannte die schon von *Leydig* angedeutete Trennung der Rinden- von der Marksubstanz. Die Rinde hat nach *Kölliker* sekretorische, die Marksubstanz rein nervöse Funktion. Nach *Arnold* besteht ein solcher Funktionsunterschied nicht, sondern nach ihm sind die Nebennieren Blutdrüsen, bestimmt, Stoffe aus dem Blute aufzunehmen und in neuer Form ihm umgestaltet wieder zuzuführen.

Experimentelle Untersuchungen liegen dann erst wieder aus dem Jahre 1880 von *Nothnagel* vor; diese hatten lediglich den Zweck, das klinische Bild des Morbus Addisonii zu klären. Die Organe wurden nicht exstirpiert, sondern nur gequetscht. Die an 153 Kaninchen ausgeführten Experimente haben aber weder für den Morbus Addisonii noch für die funktionelle Bedeutung der Nebennieren Wesentliches beigesteuert.

Brown-Séquards Arbeiten sind dann 1889 durch *Tizzonis*[16] Versuche bestätigt worden. Ein- und doppelseitige Exstirpation der Nebennieren hat danach in verschiedenem Zeitintervall den Tod zur Folge. Zahlreiche Nachuntersuchungen haben auch diese Versuchsresultate teils bestritten, teils bestätigt. *Stilling*[17], der zweizeitig operativ vorging, bestritt die Angaben, ebenso *Pal*[18], der selbst angebliche vollständige Exstirpation beim Hunde ohne Exitus erzielt haben wollte. Die meisten Autoren, wie *Boinet*[19], *Abelous*[20], *Langlois*[21], *Sodden*[22], bestätigen aber die Angaben von *Tizzoni*. Die Deutung der Todesursache ist bei den verschiedenen Forschern eine verschiedene. Nach *Alezais* und *Arnaud*[23] ist der Exitus letalis auf die Sympathicusverletzung zu beziehen.

Weitere Beobachtungen haben dann klar erwiesen, daß nur die doppelseitige Exstirpation den Tod zur Folge hat, während die einseitige Operation gut überstanden wird. Daß auch Infektion, wie z. B. mit dem *Friedländer*schen Bacillus, zum Tode führt, hat *Roger*[24] 1894 nachgewiesen. Ähnliches berichtet *Marino-Zucco* bei Infektion mit Pseudotuberkelbacillen.

Von Wichtigkeit ist, daß verschiedene Tiere den Eingriff verschieden gut vertragen. Am besten vertragen Ratten die Operation, weil bei ihnen die akzessorischen Nebennieren am häufigsten vorkommen. Die widersprechenden Ansichten in der Literatur sind wohl hierauf zu beziehen oder auf unvollkommene Entfernung, da ebenso wie bei der Schilddrüse und den Epithelkörperchen ein kleiner zurückgebliebener Rest lebenerhaltend wirkt. Nach *Langlois*[25] genügt dafür $^1/_6$—$^1/_{11}$ einer Nebenniere.

Daß der operative Eingriff als solcher nicht den Tod herbeiführt, hat *Biedl*[26] nachgewiesen, er dislozierte zunächst die Nebenniere aus der Bauchhöhle unter die Haut. Dadurch wurde das Allgemeinbefinden der Tiere nicht beeinträchtigt; sie gingen aber schnell zu grunde.

Die Ausfallserscheinungen nach Nebennierenexstirpation äußern sich vor allem in der Muskelschwäche, die sich gegen das Lebensende fast bis zur völligen Lähmung steigert. Nach *Tizzoni* (l. c. [16]) soll sich selbst die elektrische Erregbarkeit der Muskeln ändern. Daß die Ernährung leidet und fortschreitende Abmagerung einsetzt, ist fast von allen Autoren beobachtet worden. Gelegentlich hat man Darmstörungen, Durchfälle konstatieren können.

Daß die Körpertemperatur sinkt, berichten fast alle Beobachter.

Nothnagel hat bei 3 Fällen von experimenteller Nebennierenquetschung Haut- und Schleimhautpigmentation zu beobachten Gelegenheit gehabt. *Tizzoni* hat unter 30 Fällen bei 12 einseitigen Exstirpationen das Phänomen der Pigmentation konstatiert. Wie beim Morbus Addisonii findet man dann das Pigment in den tiefsten Schichten der Epidermis.

Schwere nervöse Zustände, wie Somnolenz, Koma, epileptiforme Krämpfe, Delirien, Schwindel, Pupillenerweiterung und Versagen der Pupillenreaktion sind Folgezustände des Ausfalls der Nebennierenfunktion.

Die Atmung ist anfangs beschleunigt und dann verlangsamt. *Tizzoni*, der dies besonders eingehend beobachtet hat, führt das Atemphänomen auf Veränderungen im Sympathicus und Centralnervensystem zurück. Auch *Boinet* (l. c. [19]) *und Alezais* und *Arnaud* (l. c. [23]) haben als Folgeerscheinung der Nebennierenexstirpation Veränderungen im Sympathicus gesehen.

Das Blut enthält nach *Brown-Séquard* und *Boinet* Pigment nach dem Eingriff, was aber späterhin bestritten worden ist. Daß die Toxizität des Blutes erhöht sein soll nach Nebennierenexstirpation, ist vielfach behauptet worden. Das hat schon *Brown-Séquard* angegeben: Das Blut von Tieren ohne Nebennieren beschleunigt das tödliche Ende solcher, denen die Nebennieren entfernt worden sind.

Daß der Blutdruck nach doppelseitiger Exstirpation der Organe sinkt, ist jetzt allgemein bekannt, darauf hingewiesen haben besonders *Scymonowicz*[27], *Strehl* und *Weiß*[28]. Bei einseitig operierten Tieren sinkt der Blutdruck ebenfalls nach Abklemmung der zweiten Nebennierenvene. Wird die Ligatur gelöst, so steigt der Blutdruck wieder. Bei nebennierenlosen Tieren steigt der Blutdruck nach Injektion von Nebennierenextrakt.

Über Polyurie, Phosphaturie, vermehrte Harntoxizität liegen Berichte vor, ebenso über verminderte Harnstoffausscheidung, anderseits sind alle diese Angaben wiederum bestritten worden. Fernerhin ist angegeben worden, daß der Alkoholextrakt der Muskeln nebennierenloser Tiere curareähnliche Wirkung erzeuge, und daß durch vorhergegangenes Tetanisieren diese Giftwirkung noch gesteigert werde (*Langlois* und *Abelous, Charrin*).

Nachdem so festgestellt worden war, daß die Exstirpation beider Nebennieren unter ganz charakteristischen Erscheinungen zum Tode führe, war die Entscheidung, ob die Rinde, ob das Mark allein hierfür verantwortlich zu machen ist, von großer Bedeutung.

Die Untersuchungen von *Biedl* (l. c. [26]) deuten auf die lebenswichtige Funktion der Rinde hin.

Die Rinde entstammt entwicklungsgeschichtlich dem Cölomepithel, u. zw. dem sog. Zwischennierensystem (*Poll*[29]). Die Marksubstanz entwickelt sich als „chromophiles" (*Stilling*[30]), „chromaffines" (*Kohn*[31]), „phäochromes" System (*Poll*):

Die Rinde hat drei Schichten, deren innerste beim Erwachsenen pigmenthaltig ist. Nach Art der Gruppierung der zelligen Elemente unterscheidet man eine Zona glandulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis (von außen nach innen betrachtet).

Die äußeren Zellen enthalten wabenartiges Protoplasma, während das der inneren Zellen verschieden große Körnchen enthält, die fettähnlich, stark lichtbrechend und teilweise anisotrop sind. Man charakterisiert sie als Lipoide. In der innersten Schicht ist ein gelblichbraunes, an Fetttröpfchen gebundenes Pigment enthalten, das sich schlecht in Alkohol löst und sich durch Natronlauge schnell entfärbt. Die Marksubstanz weist Stränge polygonaler, nicht scharf abgegrenzter Zellen auf.

Das Protoplasma färbt sich charakteristisch schwarzgrün mit Eisenchlorid und zeigt große Affinität zu Chromsalzen, weshalb es den Namen des chromaffinen Gewebes führt.

Schon *Oliver* und *Schäfer*[32] hatten nachzuweisen versucht, welcher Bestandteil der Nebenniere der wirksame sei, ob die Rinden- oder die Marksubstanz, und haben festgestellt, daß der Marksubstanz besondere funktionelle Bedeutung zukommt.

Da aber auch die Rinde geringe Wirksamkeit entfaltete, war die Deutung, ob es sich um specifische Wirkung oder Verunreinigung durch Marksubstanz handle, schwierig.

Nur bei niederen Wirbeltieren, so bei Selachiern und Teleostiern, bei welchen schon nach alten Angaben zweierlei Organe als Nebennieren anzusprechen sind, konnte die Frage entschieden werden. Bei den Knorpelfischen ist ein fettreiches, als Interrenalkörper bezeichnetes Organ als Nebenniere beschrieben worden. Ein zweiter, in einzelnen Knötchen die Aorta entlang sich hinziehender Organkomplex, der dem sympathischen Gangliensystem eng anliegt, ist späterhin entdeckt worden. Das oberste dieser Gebilde nennt *Leydig* „Axillarherz", nach *Balfour*[33] werden diese Knötchen insgesamt Suprarenalkörper genannt.

Es ist, wie bei der Charakterisierung der Epithelkörperchen, *Kohns*[34] Verdienst, durch exakte histologische Untersuchungen diese Gebilde näher beschrieben zu haben. Sie bestehen hiernach aus einem dem sympathischen und daher der Marksubstanz der Nebenniere ähnlichen Gewebe. Letzteres besteht aus Zellen, die sich mit Chromsalzen färben; *Henle* hat sie zuerst in den sympathischen Ganglien entdeckt und nach ihrer Färbbarkeit hat man sie chromaffine Zellen genannt.

Nachdem so die Organe histologisch charakterisiert worden waren, suchte man ihre Funktion kennen zu lernen.

Swale Vincent[35] hat festgestellt, daß das Extrakt aus dem Interrenalkörper unwirksam ist, während dasjenige aus dem Suprarenalkörper typisch den Blutdruck steigert. Als Ausfallserscheinungen sah *Biedl*[36] 2—3 Wochen nach Exstirpation des Interrenalkörpers „allgemeine Prostration", an der die Tiere zu grunde gingen, „genau so wie ein Säugetier, dem man die Nebennieren exstirpiert hatte".

Daraus folgert *Biedl* nun, daß die Rindensubstanz lebenswichtige Funktion hat, so daß ihre Ausschaltung den Tod des Tieres bedingt.

Als weitere Stütze führt *Biedl* die Beobachtung an, daß, wenn man bei den Tieren das Mark vollkommen intakt zurückläßt, der Tod eintritt, während bei Erhaltung eines Teiles der Rindensubstanz die Tiere am Leben bleiben.

Dafür spricht auch die Tatsache, daß die akzessorischen Nebennieren, die nur aus Rindensubstanz bestehen, das Leben der Tiere zu erhalten im stande sind.

Man kennt bisher ein der Rindensubstanz specifisches Sekret noch nicht, und auch die funktionelle Bedeutung der Wirksamkeit der Rindensubstanz ist noch in Dunkel gehüllt.

Die Marksubstanz enthält den specifisch wirksamen Nebennierenkörper, der auch in dem ihm homologen Suprarenalkörper der Selachier nachgewiesen worden ist.

Auch die von *Zuckerkandl*[37] zuerst beschriebenen „Nebenorgane des Sympathicus" bestehen nur aus chromaffinen Zellen, ursprünglich hatte man sie für Lymphdrüsen gehalten.

Bis auf den Mangel an Ganglienzellen sind diese chromaffinen Gebilde dem Nebennierenmarke identisch. Das Extrakt dieser „Neben-

organe“ hat dieselbe physiologische Wirksamkeit wie das aus dem Nebennierenmark:

Blutdrucksteigerung, Pulsverlangsamung, Vasoconstriction, tonisierende Kraft.

Auch entwicklungsgeschichtlich gehört das Mark der Nebenniere viel eher dem Sympathicus als letzterer an. Rinde und Mark sind also in jeder Beziehung differente Gebilde.

Das chromaffine Gewebe begleitet nicht nur die Aorta abdominalis, sondern kommt auch am Herzen, speziell an der linken Coronararterie vor. Wie *Wiesel*[38] festgestellt hat, ist die Gesamtmasse des hier lokalisierten chromaffinen Gewebes ebenso groß, eher größer, als die der Marksubstanz einer Nebenniere. „Der Zellkomplex enthält keine Ganglienzellen, ist chromaffiner Körper reinster Art.“

Wie der Schilddrüse, so hat man auch der Nebenniere entgiftende Funktion zugeschrieben. Sicher bewiesen ist diese nicht.

Im Gegensatz hierzu ist bei keinem Organ die sekretorische Bedeutung wissenschaftlich so klar fundiert wie die der Nebenniere.

Schon 1879 haben *Pellacani* und *Foà* und *Pellacani* beobachtet, daß alkoholisches Nebennierenextrakt, subcutan injiziert, bei Tieren schwere Intoxikationserscheinungen erzeugt und selbst den Tod zur Folge hat. Der Tod tritt unter charakteristischen Erscheinungen auf: der Blutdruck steigt bedeutend an, Krämpfe und Lähmungen treten auf, die Pupillen werden weit. Unter Dyspnöe und Lungenödem tritt der Tod ein. Intravenös wirkt die Injektion schon nach viel kleineren Dosen als nach subcutaner Applikation.

Über die physiologische Wirksamkeit des Nebennierenextraktes liegen die ersten und weitgehenden Untersuchungen von *Oliver* und *Schäfer*[32] vor. Nur die Marksubstanz liefert ein alkoholisches und wäßriges Extrakt, das wirksam ist. Aus der Rinde kann nur nach längerem Liegen post mortem ein wirksames Extrakt gewonnen werden, vermutlich stammt letzteres aber auch nur aus dem Marke.

Auch das übrige chromaffine Gewebe liefert einen ähnlich wirkenden Auszug (*Biedl* und *Wiesel*[38]).

Rein chemische Untersuchungen hat man erst angestellt, nachdem sich *Virchow* mit dem Pigment der Nebenniere beschäftigt und erklärt hatte, daß die Wirksamkeit der des Brenzcatechins nahe stehe.

Das von *Lohmann*[39] in den Nebennieren nachgewiesene Cholin wird nur in der Rinde gefunden. Das aus dem Marke dargestellte ist offenbar nur Verunreinigung aus der Rinde.

Vulpian[40] hat zuerst darauf hingewiesen, daß man nur aus der Nebenniere durch Abschaben einen Saft gewinne, der sich mit Eisenchlorid auffallend grün färbe.

Arnold[41], der auf dieser Basis weiterarbeitete, erhielt mit verdünntem Alkohol ein gelbes Extrakt, das sich sowohl an der Luft als auch beim Erwärmen rot färbte, und das er zu isolieren sich bemühte.

Krukenberg[42] ging auf den Hinweis *Virchows,* daß der Nebennierenstoff mit Brenzcatechin Ähnlichkeit habe, näher ein und stellte fest, daß durch verschiedene chemische Eigenschaften ein Unterschied von Brenzcatechin vorliege.

v. Fürth[43] ist es dann gelungen, eine Substanz zu gewinnen, die noch in einer Menge von 0·000025 *g* starke Wirkung zeigte, eine haltbare Eisenverbindung gab und Suprarenin genannt wurde.

Takamine[44] und *Aldrich*[45] gelang es dann, fast gleichzeitig und unabhängig voneinander, den Körper rein und krystallinisch darzustellen. Nach *Takamine* gelangt er, an Salzsäure gebunden, unter dem Namen Adrenalin durch Parke & Davis in den Handel.

Das wirksame Prinzip der Nebenniere ist ein chemisch wohldefinierter Körper, der in allen Qualitäten bekannt und synthetisch hergestellt wird.

Er hat die Formel

$$\begin{matrix} OH \\ OH \end{matrix} > C_6H_3-CH(OH)\cdot CH_2NH\cdot CH_3.$$

Die intravenöse Wirkung des Adrenalins äußert sich zunächst in der bekannten Blutdrucksteigerung, der dann allmählich eine Senkung folgt. Durchschneidet man die Vagi, dann tritt die Blutdrucksteigerung intensiver auf, da durch die gleichzeitig einsetzende Pulsverlangsamung eine teilweise Kompensation entsteht. Diese Steigerung des Blutdrucks ist, wie schon *Oliver* und *Schäfer* wußten, ein Folgezustand der Contraction der kleinsten Gefäße.

Hohe Rückenmarkdurchschneidung und Ausschaltung der Medulla oblongata beeinträchtigen die Wirkung der Adrenalininjektion nicht, sie muß also peripher angreifen. Manche Autoren sehen in der Wirkung eine solche der peripheren Endigungen des Sympathicus, während anderseits angenommen wird, daß Muskel- und Nervenendwirkung vorliege.

Neben dieser direkten Gefäßwirkung ist auch unmittelbare Beeinflussung des Herzens nachgewiesen worden. Am Froschherzen hatten dies zuerst *Oliver* und *Schäfer* in der Verstärkung der Herzcontraction bei gleichzeitiger Beschleunigung festgestellt. Genauere Untersuchungen von *Gottlieb*[46] haben dann ergeben, daß die Herzkraft durch das wirksame Nebennierenprinzip bedeutend verstärkt wird, und *Gottlieb* führt dies auf energischen Reiz auf die motorischen Herzganglien zurück. Nach *Boruttau*[47] handelt es sich um Herzmuskelwirkung. Das isolierte Herz reagiert auch noch auf diese Wirkung.

Lungen- und Gehirngefäße scheinen die einzigen Gefäßgebiete zu sein, die der Wirkung des Adrenalins nicht folgen, was vielleicht mit dem Mangel an Vasomotoren in Beziehung steht (*Spina, Brodie* und *Dixer,* zit. nach *Boruttau*).

Die schon erwähnte Pulsverlangsamung wird teils als direkte Herz-, teils als Vaguscentrumwirkung gedeutet.

Die der Injektion folgende verlangsamte Atembewegung ist nach *Boruttau* Folge hemmender oder die Erregbarkeit herabsetzender Einflüsse.

Eine direkte Beeinflussung zeigen auch die quergestreiften Muskeln, wie *Oliver* und *Schäfer* festgestellt haben. *Boruttau* hat die Wirkung auch noch am curarisierten Muskel beobachtet, allerdings zeigt die Kurve Ähnlichkeit mit der des ersten Ermüdungsstadiums.

Von besonderer Bedeutung sind die Adrenalinwirkungen auf Organe, die speziell unter dem Einflusse des Sympathicus stehen.

Die bekannte Pupillenerweiterung als Injektionswirkung der Nebennierensubstanz hat zuerst *Lewandowsky*[48] festgestellt und auch das Aufrichten der Haare beobachtet. Vermehrung der Speichel- und Tränensekretion hat *Langley* beschrieben. Nach intramuskulärer Injektion oder nach Einspritzung in die Lymphsäcke secernieren die Hautdrüsen beim Frosche intensiver (*Ehrmann*[49]). Diese Wirkung wird durch Atropin nicht aufgehoben. Das enucleierte Froschauge zeigt bei Instillation eines Tropfens Adrenalin Pupillenerweiterung (*Ehrmann*).

Wie *Boruttau* gezeigt hat, wird die Darmperistaltik durch Adrenalin gehemmt, ebenso zeigt die Oesophagusmuskulatur solche Hemmungserscheinungen.

Die vorübergehende Adrenalinglykosurie hat *Blum*[50] zuerst beschrieben.

Beim Hunde treten nach meinen eigenen Erfahrungen nach subcutaner Injektion an allen Injektionsstellen locheisenförmige Nekrosen auf.

Pigmentbildung der Haut der Nase und Schnauze sowie der Schleimhäute, die 6 Wochen später verschwand, hat *Zülzer*[51] nach 4wöchiger Extraktinjektion beobachtet.

Kalkablagerungen in den Arterien nach länger durchgeführten intravenösen Adrenalininjektionen sind von *Josué, Erb*[52], *Ziegler*[53] u. a. beschrieben worden. Nach meinen eigenen Erfahrungen ruft einmalige Injektion in das Pankreas und in die Nieren Kalkablagerung an der Injektionsstelle hervor.

Daß Adrenalin von der Nebenniere ständig während des Lebens dem Blute zugeführt wird, darüber besteht kein Zweifel mehr. Das Blut der Nebennierenvene gibt dieselbe grüne Farbenreaktion mit Eisensalzen wie das Nebennierenmark (*Vulpian*).

Glänzende, gelblich gefärbte Körnchen in den Nebennierenvenen und der Vena cava nach Unterbindung aller anderen zuführenden Venen, die sich mit Chrom imbibieren, wie die Körnchen aus den Nebennierenmarkzellen, sind von einer Reihe von Autoren beschrieben worden (*Manasse*[54]).

Fernerhin haben *Cybulski*[55] und *Scymonowicz*[56] die wirksame Substanz auch im Nebennierenblut nachgewiesen.

Eine ganz eigenartige Wirkung auf den Wärmehaushalt zeigen die Adrenalinversuche von *Rahel Hirsch*[57]. Adrenalin (Parke & Davis) ebenso Suprarenin (Höchster Farbwerke), das racemische ebenso wie das synthetisch dargestellte linksdrehende Präparat, rufen eklatante Hypothermie hervor, u. zw. am meisten ausgesprochen nach der Injektion in folgende Drüsen: 1. Nebennieren, 2. Pankreas, 3. Leber; weniger intensiv 4. von der Niere und 5. von der Schild-

drüse aus. Ähnlichen Temperatursturz erzielt die Adrenalininjektion in eines der sympathischen Bauchganglien oder in die Nähe eines solchen. Diese Adrenalinhypothermie ist vielleicht Sympathicus-Reizwirkung.

Die Wärmeproduktion ist bei dieser Adrenalinhypothermie, wie *Rahel Hirsch* mit direkten calorimetrischen Versuchen beweisen konnte, eingeschränkt, in extremsten Fällen ebenso wie die Kohlensäureproduktion aufgehoben.

II. Die Pathologie der Nebennieren.

A. Angeborene Erkrankung der Nebennieren.

Der Defekt der Nebennieren bei gleichzeitig vorhandenen Mißbildungen der Genitalorgane ist, bei Foeten besonders, wenn auch selten, beschrieben worden.

Bei Kindern und Erwachsenen sind auch gelegentlich Angaben über den Mangel der Nebennieren, den man für congenital bedingt hielt, gemacht worden. Ob aber nicht akzessorische Nebennieren vorhanden gewesen, darüber liegt keine Angabe vor.

Brault[58] führt so das von *Martini* mitgeteilte Sektionsergebnis bei einem 40jährigen Phthisiker an, bei dem angeblich angeborener Mangel beider Nebennieren bestand.

Als Nebenbefund bei einem 72 Jahre alten Manne fand *Ulrich*[59] nur aus Rinde bestehende atrophische Nebennieren, die unter der Nierenkapsel verborgen lagen. Drei Fälle von Hyperplasie des gesamten chromaffinen Gewebes hat *Wiesel*[60] mitgeteilt. Specifische Krankheitssymptome hatten sich bei keinem der Fälle geäußert.

Bei den akuten Ausfallserscheinungen der Nebennieren handelt es sich vorwiegend um Hämorrhagien, die auch bei Kindern nicht selten vorkommen. Zumeist handelt es sich um Blutungen in die Marksubstanz. Die Kinder sterben gewöhnlich nach einigen Tagen, bzw. Wochen. *Simmonds*[61], der diese Befunde eingehender beschrieben hat, beobachtete bei einem 4 Monate alten Kinde die Blutung nur einseitig.

Für das spätere Leben hat *Virchow* zuerst auf den Symptomenkomplex der Erkrankung hingewiesen.

Bei zwei Fällen akuter entzündlicher hämorrhagischer Nebennierenerkrankung trat nach kurzer Zeit unter typhösen Erscheinungen der Tod ein. Auch unter dem Bilde schwerer Peritonitis mit Konvulsionen kann sich das Krankheitsbild präsentieren. Die Fälle verlaufen tödlich.

Simmonds (l. c.[61]) schildert den Krankheitsverlauf eines solchen Falles und unterzieht die von *Burger* (zit. nach *Simmonds*) gesammelten Beobachtungen eingehender Kritik. Unter den Erscheinungen heftiger epigastrischer Schmerzen erkrankte ein 57 Jahre alter Mann plötzlich. Die Schmerzen

strahlten nach dem Rücken aus, es bestand Erbrechen. Nach 2 Tagen trat der Tod ein. Die Obduktion ergab: totale frische hämorrhagische Infiltration und Zerstörung beider Nebennieren (Thrombose der Venen) Arteriosklerose, frische, lobuläre Pneumonie, Myokarditis.

Die Diagnose solcher akuter Nebennierenerkrankung (Lit. bei *Simmonds*) kann nur vermutungsweise gestellt werden, da andere plötzlich einsetzende Blutungen dasselbe Krankheitssyndrom bieten können, wie z. B. die Pankreasblutungen und auch die Pankreasnekrose.

Chronisch verlaufende Nebennierenerkrankung.

Hier kommen in erster Linie die Fälle mit isolierter Nebennierenerkrankung in Betracht.

Bittorf[62] hat das in der Literatur vorliegende Material gesammelt und nach Möglichkeit „nach der Art und dem Sitz der anatomischen Läsionen" geordnet und mehrere eigene Beobachtungen mitgeteilt.

Danach sind Fälle beschrieben:

1. von „isolierter Rindenatrophie" bei unveränderter oder fast unveränderter Marksubstanz.
2. „Rinde und Mark erkrankt", jedoch Rinde erheblich stärker als Mark.
3. „Rinde und Mark erkrankt", jedoch Mark mehr als Rinde.
4. „Fälle mit annähernd gleichmäßiger Beteiligung von Rinde und Mark an der Erkrankung, und nicht genauer beschriebene Fälle."

Bei allen beobachteten Fällen liegt eine Erkrankung beider Nebennieren vor. Einfache Atrophie oder chronisch interstitielle Entzündungsprozesse, die zur Schrumpfung und zum Untergang des Parenchyms geführt haben. Mithin eine Erkrankung, wie sie ähnlich bei Cirrhosen und interstitiellen Entzündungen an anderen parenchymatösen Organen vorkommen.

Was den anatomischen Befund bei der einfachen Atrophie anbetrifft, so handelt es sich in einzelnen Fällen darum, daß an Stelle der Nebennieren nur ein kleiner Rest pigmentierten Fettes nachweisbar gewesen ist. Anderseits sind die Nebennieren der Form nach nicht wesentlich verändert, aber im Volumen mehr oder weniger verkleinert, zumeist sind sie auffallend dünn. Bei manchen der beschriebenen Fälle fehlt die Nebenniere, da eine Seite vollständig oder viel stärker atrophiert als die der anderen. Bei der Atrophie sind mitunter die zuführenden Gefäße mitbetroffen.

Bei dieser Form der Atrophie kommen entzündliche Veränderungen gar nicht oder kaum zur Beobachtung, insbesondere fehlt die chronisch entzündliche Bindegewebsvermehrung fast stets. Auffallender Befund sind teils herdförmige, teils mehr diffus angeordnete Ansammlungen von Rundzellen, die von allen Autoren als „Lymphocyten" angesprochen werden. Ob es sich dabei lediglich um pathologisch vermehrte Zellen handelt, d. h. also um solche, die auch

normalerweise in den Nebennieren vorkommen, ist noch eine strittige Frage. Nach *Bittorf* (l. c.[62]) sind es echte Lymphocyten, die mit chronisch entzündlichen Veränderungen „kaum“ in Beziehung zu setzen sind, sie stehen fast immer mit den Gefäßen im Zusammenhang.

Kompensatorische Regenerationsvorgänge an den Rindenzellen hat nur *Langerhans* (l. c. *Bittorf*[62]) beobachtet.

Die Nerven sind, soweit Beobachtungen darüber vorliegen, gut erhalten (*Bittorf*), ebenso die Ganglienzellen in den Nebennieren.

Bei der entzündlichen, cirrhotischen Erkrankung der Nebennieren sind die Organe mehr oder weniger stark geschrumpft, häufig sind die Nebennieren dabei mit der Umgebung verwachsen und die eine Seite stärker als die andere befallen.

Mikroskopisch liegt Verdickung der Kapsel und Trabekeln vor, von welchen aus Bindegewebsfasern in das Parenchym ausstrahlen, ebenso ist das die Gefäße umgebende Bindegewebe verdickt. Es entwickelt sich so ein der Lebercirrhose oder der chronisch interstitiellen Schrumpfniere ähnliches Bild. Die Gefäße sind oft verdickt, die Intima gewuchert, teilweise, wie *Simmonds* (l. c.[61]) berichtet, obliteriert.

In einem von *Huismans* beobachteten Falle ist an einem Pol der cirrhotisch veränderten Nebenniere ein kleiner Tuberkel festgestellt worden, sonst konnte Tuberkulose bei allen diesen Fällen mit ziemlicher Sicherheit ätiologisch ausgeschlossen werden.

In manchen der mitgeteilten Fälle kommt vielleicht Lues in Frage.

Bei den krankhaften Veränderungen, die sonst, außer diesen erwähnten beiden Formen rein atrophischer und entzündlich atrophischer Natur, vorliegen, handelt es sich um Hyperplasien, tumorartige Bildungen, die zur Degeneration der Nebennieren geführt haben. *Lefevre* (zit. nach *Bittorf*) hat cystische Degeneration, deren Entstehungsursache unbekannt ist, festgestellt.

Von großem Interesse ist der anatomische Befund mit Bezug auf den Sympathicus und das Centralnervensystem.

In den von *Bittorf* zusammengestellten Fällen ist der Sympathicus, sind die Bauchgeflechte mit den großen Ganglien und die von hier aus zu den Nebennieren verlaufenden Nerven bei 25 Krankheitsfällen untersucht worden. 18mal war der Sympathicus völlig normal. Daß der Sympathicus bei der „primären“ Nebennierenerkrankung wesentlich beteiligt ist, dürfte hiernach auszuschließen sein.

Was insbesondere tuberkulöse Veränderungen anderer Organe anbetrifft, so handelt es sich beinahe in allen Fällen, bei denen solche überhaupt zur Beobachtung gekommen sind, um sehr geringgradige, ausgeheilte Prozesse.

Das Herz weist häufig Veränderungen, meist braune Atrophie auf.

Die übrigen Organe innerer Sekretion, wie Hypophyse, Thyreoidea, sind nirgend nennenswert pathologisch verändert beschrieben worden.

Genitalien und Ovarien fand man in zwei Fällen atrophisch (*Hebb, Karakascheff,* zit. nach *Bittorf*).

Von wesentlicher Bedeutung ist der Befund des lymphatischen Systems. Beinahe jeder Fall, bei dem der lymphatische Apparat überhaupt beachtet wurde, bot Hyperplasie des gesamten oder eines Teiles des lymphatischen Systems.

Die Milz ist fast in allen Fällen vergrößert, wenn auch nur in mäßigem Grade. Noch ausgesprochener ist die Anschwellung der Follikel des Magendarmkanals.

Die lymphatischen Apparate der Mundhöhle, des Zungengrundes, der Tonsille zeigen Anschwellungen.

In 2 Fällen von Nebennierenatrophie hat *Foà*[63] Hämochromatose beobachtet. *Bittorf* fand bei einem seiner Fälle ebenfalls Zeichen von Hämochromatose und Veränderungen ähnlich der bei Bronzediabetes beschriebenen. Glykosurie konnte allerdings dabei niemals festgestellt werden. *Foà* führt einen von *Massen* beschriebenen Fall an, bei dem die Kombination von Nebennierenatrophie und Diabète broncé bestand. Nach *Foà* und *Bittorf* ist die Nebennierenatrophie als die primäre Erkrankung aufzufassen.

Der klinische Symptomenkomplex.

Das Alter: Zwischen dem 10.—65. Lebensjahre sind Fälle zur Beobachtung gekommen, u. zw. werden beide Geschlechter annähernd gleich häufig befallen. Ein geringgradiger Unterschied zeigt sich vielleicht für die etwas häufigere Erkrankung der Männer (57%). Das mittlere Lebensalter wird meistens betroffen.

Was die Dauer der Krankheit anbetrifft, so zeigt ein von *Bittorf* beobachteter Fall die kürzeste Dauer von 2 Monaten. Die längste festgestellte Dauer ist die von 14 und 16 Jahren (*Karakascheff*[64], *Philipps*[65], *Roloff*[66]).

In der Regel dauert aber die Krankheit nicht länger als 5 Jahre.

Ätiologisch wissen wir nichts über die Erkrankung.

Tuberkulose und Lues können nach dem anatomischen Befund ätiologisch nicht in Betracht gezogen werden.

Borrmann[67] beschreibt einen Fall, bei dem das Trauma ätiologisch eine Rolle gespielt zu haben scheint. Das Trauma hatte sich 4 Jahre vor dem Tode ereignet. Die Kontinuität der Krankheitserscheinungen zu dem Unfall ist eine derartige, daß man letztere ursächlich in Betracht ziehen muß. Klinisch war ein Jahr nach dem Unfall die Pigmentation deutlich hervorgetreten, außerdem die übrigen Symptome, wie Schwäche, Abmagerung, ausgesprochen vorhanden.

Die Obduktion ergab beiderseits Nebennierentumoren, chronisch-hyperplastische Bindegewebswucherung, Lymphocytenanhäufungen, Nekrosen. Das normale Parenchym war restlos verschwunden. Vergrößerte Milz.

Bei solchen atrophischen Zuständen zieht man, sobald, wie bei dieser Form des Morbus Addisonii, die Ätiologie in Dunkel gehüllt ist, congenitale Faktoren ursächlich in Betracht. Soweit das Krankenblattmaterial reicht, können aber hereditäre Momente nicht als Beweis angeführt werden.

Aber es handelt sich hier wohl ebenso wie z. B. bei der Arteriosklerose jüngerer Individuen nur um ein Fortschreiten weit zurückliegender Erkrankung, zumeist um chronisch langsam schleichenden Krankheitsverlauf. Vielfach klagen die Patienten über Mattigkeitsgefühl mit abnorm gesteigerter Ermüdbarkeit, die sich allmählich entwickelt hat, so daß die Kranken nicht wissen, wann das Krankheitsbild eingesetzt hat. Wie bei allen Zuständen mit leichter Ermüdbarkeit, besteht pathologische Reizbarkeit des Nervensystems. Das Ermüdungsgefühl kann bis zu Schlafsucht gesteigert sein.

Gastro-intestinale Störungen treten zumeist erst im weiteren Verlaufe der Krankheit auf.

Die Menstruation ist oft bei Frauen unregelmäßig, sistiert gelegentlich frühzeitig. Daß eine ernstere Erkrankung vorliegt, darauf werden die Kranken zumeist erst hingewiesen, wenn der Umgebung die Pigmentation auffällt.

Mit dem Fortschreiten der Pigmentierung nimmt auch die Mattigkeit zu, dazu kommen andere Symptome, wie Tachykardie, Dyspnöe, ziehende Schmerzen in den Beinen, besonders in den Knien.

Nach gelegentlich gesteigertem Appetit setzt das Gegenteil ein, dazu kommt Druckgefühl im Magen, Übelkeit, Singultus, Erbrechen, abhängig und unabhängig von den Mahlzeiten. Auch Darmstörungen, wie Obstipation, machen sich geltend.

Mit der immer mehr um sich greifenden Pigmentierung, die auch die Schleimhäute ergreift, nimmt die allgemeine Muskelschwäche, die schließlich zu völliger Untätigkeit und Muskelruhe zwingt, zu.

Bei Frauen sistiert die Menstruation, bei den Männern schwindet die Potenz allmählich. Wie bei anderen Krankheitsformen, gibt es auch hier Variationsbreiten und Remissionen. Gelegentlich werden dann solche Besserungen für Heilungen gehalten.

Die Körpertemperatur ist nur mitunter subnormal, sehr tief sinkt sie nicht herab. Die Herzaktion ist zumeist schwach, aber Herzinsuffizienz, die zu Circulationsstörungen führt, ist nur selten beobachet worden.

Neben diesem typisch chronisch verlaufenden Krankheitsbilde hat man gelegentlich auch akut einsetzenden Morbus Addisonii konstatiert. Die Patienten geben an, plötzlich an Übelkeit und Erbrechen, an Durchfällen oder Verstopfung erkrankt zu sein; Fieber kann den Beginn dann signalisieren. Die Pigmentierung wird dann auch zumeist erst im weiteren Verlaufe bemerkt.

Im übrigen ist dieses akut einsetzende Krankheitsbild von dem anderen, allmählich beginnenden wenig verschieden.

Gelegentlich spielen cerebrale Störungen, die anfallsweise auftreten, eine Rolle: Depressionszustände, Benommenheit, Melancholie etc.

Therapeutisch kann nur von symptomatischer Behandlung die Rede sein, die Krankheit verläuft tödlich. Nebennierentabletten als Ersatz für die Ausfallserscheinungen haben keinen Erfolg.

Die sekundären Nebennierenerkrankungen.

Die weit häufigere Form der Erkrankung der Nebennieren ist die sekundäre, die zuerst von *Addison* beschriebene. Als Ursache dieses eigentlichen „Morbus Addisonii" kommt vorwiegend die Tuberkulose der Nebennieren in Betracht. Lues, Metastasen von Tumoren kommen weit seltener vor.

Die Tuberkulose ist keine auf die Nebennieren beschränkte, sondern zumeist sind andere Organe, wie die Lungen oder die Knochen, gleichzeitig tuberkulös erkrankt. In der Regel sind beide Nebennieren tuberkulös verändert, die eine stärker als die andere.

Mehr oder weniger total ausgeprägte Verkäsung, Indurationen mit Verkalkungen oder Erweichungsherden beherrschen das anatomische Bild. Tuberkelbacillen sind häufig in den Organen gefunden worden.

Wie bei der idiopathischen Erkrankung, ist auch bei der sekundären das mittlere Lebensalter am meisten betroffen.

Auch beim sekundären Morbus Addisonii hat man bestimmte Teile der Nebenniere für die Erkrankung verantwortlich machen wollen.

Insbesondere hat man die Pigmentierung und den übrigen Symptomenkomplex von verschiedenen Teilen, erstere von der Erkrankung der Rinde, letztere von dem Ausfall der Marksubstanz abhängig machen wollen.

Wiesel (l. c.[60]) führt den Morbus Addisonii auf Erkrankung des gesamten im Organismus vorhandenen chromaffinen Systems ursächlich zurück. Gestützt wird diese Annahme durch den Befund, den *Wiesel* in 6 Fällen von Morbus Addisonii erhoben hat:

Den Mangel an chromaffinen Zellen im Sympathicus. Tuberkulose beider Nebennieren lag in allen 6 Fällen vor. In dem 7. Falle dagegen, bei dem es sich nicht um die *Addison*sche Krankheit handelte, sondern neben der Nebennierentuberkulose auch Lungen, Nieren und die Genitalorgane tuberkulös erkrankt gewesen, fand *Wiesel* gut erhaltene chromaffine Zellen im Sympathicus.

Wiesel hat nun aber bei 3 plötzlichen Todesfällen Hypoplasie und Mangel des chromaffinen Systems in den Nebennieren und im Sympathicus festzustellen Gelegenheit gehabt. Da bei diesen Fällen kein Anhaltspunkt für den Morbus Addisonii vorliegt, so entbehrt *Wiesels* so verlockend klingende Hypothese noch der Grundlage.

Von anderen Organen sind es besonders die lymphatischen Apparate des Darmes, die bei der Bronzekrankheit befallen werden.

Die Milz zeigt fast stets pathologische Veränderungen.

Am Herzen findet man zumeist braune Atrophie..

Daß der Sympathicus bei der Erkrankung wesentlich beteiligt ist, darauf — auf die Möglichkeit — hat schon *Addison* hingewiesen. *Nothnagel* hat dann (1885) Befunde mitgeteilt, die auch geeignet schienen, Sympathicusveränderungen für das Krankheitssyndrom verantwortlich machen zu können.

Eine weitere Stütze für diese Auffassung bieten *v. Kahldens*[68] Beobachtungen 3 Jahre später. Die eigenen Feststellungen von *v. Kahlden,* wie die von ihm aus der Literatur zusammengestellten, beziehen sich auf Veränderungen im Bauchsympathicus und solche der großen Ganglien. Wenn auch die pathologischen Veränderungen, die in Pigmentierung, geringgradigen Atrophien der Zellen, Kapselverdickungen, kleinzelligen Infiltrationen und Blutungen bestanden, nicht sehr stark ausgeprägt waren, so ist der Befund dennoch von wesentlicher Bedeutung, da in allen Fällen Nebennierenerkrankung gleichzeitig vorgelegen hat. Daß letztere auch ohne Sympathicuserkrankung vorkommt, dafür hat auch *v. Kahlden* Beweismaterial angeführt.

Diese Angaben hat *v. Kahlden* dann 1891 und besonders 1896 besonderer eingehender Würdigung unterzogen und kommt auf Grund seiner weiteren Erfahrungen zu dem Resultate, daß die zumeist leichten pathologischen Veränderungen des Sympathicus beim Morbus Addisonii doch nicht für die Krankheit von wesentlicher Bedeutung sind.

Weitere Beobachtungen anderer Autoren, die bei Fällen von Morbus Addisonii gesunde Nebennieren bei mehr oder weniger stark ausgeprägten Veränderungen des Sympathicus konstatiert haben, weisen aber darauf hin, daß der Befund für das Krankheitsbild vielleicht doch von größerer Tragweite ist, als *v. Kahlden* in seiner Mitteilung 1896 geneigt ist, anzunehmen. Denn die Tatsache, daß man bei der Bronzekrankheit normale Nebennieren bei Degenerationserscheinungen der Splanchnici feststellen konnte, wird nicht widerlegt durch den umgekehrten Befund, daß der Sympathicus gesund und die Nebennieren in vielen Fällen pathologisch verändert gewesen sind.

Derartige Fälle sind beschrieben worden z. B. von *Jürgens*[69].

Leichtenstern[70] hat 3 Fälle von Bronzekrankheit mitgeteilt, die er auf den Druck tuberkulös verkäster Drüsen, auf die sympathischen Geflechte und Ganglien zurückführt. Die Nebennieren sind allerdings in dem einen näher beschriebenen Falle ebenfalls tuberkulös gewesen. Wichtig ist ein Fall von *Edel*[71], der beim Morbus Addisonii nur in einer Nebenniere in der Marksubstanz einen kleinen, erbsengroßen Tuberkel fand, dagegen den Plexus solaris und das Ganglion semilunare in schwielig verdicktes Gewebe eingebettet gesehen hat.

Das klinische Bild der Addisonschen Krankheit.

Die von *Addison* 1855 gegebene Beschreibung der Krankheit ist eine solche, daß alle späteren Mitteilungen nur in gewissen Einzelheiten Ergänzungen hinzuzufügen vermochten.

Die typischen Fälle lassen sich nach vier Symptomenkomplexen gruppieren:

1. Asthenie, Adynamie;
2. Magendarmstörungen;
3. Nervensymptome;
4. die Pigmentierung.

Der asthenische Zustand entwickelt sich in der Regel ganz schleichend. Zunächst treten Zeichen allgemeinen Unbehagens mit leichter Ermüdbarkeit auf, die sich allmählich bis zur vollständigen Adynamie steigert. Der Schwächezustand, namentlich in den unteren Extremitäten, ist die Ursache, daß das Gehen sehr stark beeinträchtigt wird. Im Frühstadium ist dabei nicht etwa von tiefer gehender Ernährungsstörung der Muskeln die Rede, es zeigt sich in dieser Krankheitsphase wenigstens keine markante Abmagerung und keine Muskelatrophie. Im späteren Stadium zeigt auch der Herzmuskel diesen Schwächezustand: der Puls wird oft auffallend klein, dabei ist er im Frühstadium öfter eher verlangsamt als beschleunigt.

Subnormale Temperatur — 35° oder etwas darüber — ist oft genug, besonders sub finem vitae beobachtet worden.

Was das Blutbild anbetrifft, so hat, da *Addison* selber die Krankheit für eine specifische Anämie erklärt hat, die Blutuntersuchung vielfach besondere Würdigung erfahren. Aus allen Beobachtungen geht hervor, daß ebenso wie im Tierexperiment nach Wegfall der Nebennieren Anämie entsteht, die aber keineswegs irgendwelchen specifischen Charakter hat. Dem Krankheitsstadium entsprechend ist sie mehr oder weniger stark ausgesprochen.

Addison hat angegeben, daß die Leukocyten vermehrt sind, was aber in der Folge nicht bestätigt worden ist.

Neussers[72] Hinweis auf die prognostisch ungünstige relative Lymphocytose ist wiederholt bestätigt worden.

Bittorf, der diese relative Lymphocytose ebenfalls nachgewiesen hat, „neigt“ zu der Ansicht, daß sie „Folge einer primären Schädigung des myeloerythroblastischen Systems“ ist, wodurch die Lymphocytenbildung überwiegt. Das würde auch die Hyperplasie des gesamten lymphatischen Systems erklären.

Die Hämochromatose ist bei dem sekundären Morbus Addisonii weit seltener anzutreffen als bei der früher beschriebenen primären Form.

Die vom Verdauungstractus stammenden Beschwerden äußern sich beim Beginn der Krankheit zunächst als dyspeptische Störungen: oft hochgradiger Appetitmangel, gelegentlich abwechselnd mit Heißhunger.

Übelkeit, Erbrechen, Druck in der Magengegend.

Mit Diarrhöen wechseln Obstipationserscheinungen ab, erstere kommen allerdings häufiger als letztere vor.

Schmerzen im Unterleib, in den Lumbalgegenden, in den Hypochondrien treten auf.

Im späteren Krankheitsverlauf spielen die gastro-intestinalen Störungen, dann unstillbares Erbrechen und profuse Diarrhöen im Krankheitsbild eine große Rolle. Dadurch wird der Kräfteverfall rapid gesteigert.

Auf die Störungen der Magensaftsekretion hat besonders *Grawitz*[73] hingewiesen und das Fehlen von Salzsäure und Pepsin diagnostisch stark betont. Der Befund hat im allgemeinen allseitige Bestätigung erfahren, wenn auch Fälle bekannt sind, bei welchen sich die Magensaftsekretion bis zum Tode unverändert normal erhalten hatte.

Ebenso wie beim primären Addison kommen Menstruationsanomalien speziell im Spätstadium vor. Meistens handelt es sich um Amenorrhöe.

Beim Manne kommt es frühzeitig zur Impotenz.

Die auf das Nervensystem zu beziehenden Symptome treten auch im Frühstadium wenig hervor. Später kommen Schwindelanfälle, Ohnmachten, gelegentlich auch epileptiforme Anfälle und Zustände von Somnolenz vor.

Der Tod erfolgt sehr häufig im Koma und unter Erscheinungen von Konvulsionen.

Das markanteste Zeichen der Krankheit neben der allgemeinen Muskelschwäche ist die Pigmentierung, nach welcher die Krankheit den Namen Bronzekrankheit (Bronzed skin) erhalten hat.

Vom hellen Gelbbraun bis zur Mulatten- und Negerfarbe kann sie abgestuft auftreten. Sie beginnt meistens an den der Luft ausgesetzten Teilen (Gesicht, Hals, Hände) oder an den von Natur aus pigmentierten Zonen:

Achselhöhlen, Brustwarzen, Linea alba, Genitalgegend. Auf der dunkel pigmentierten Grundfläche tritt gelegentlich dann Pigmentschwund in auffallender Weise auf (Leukoderma).

Gegenüber anderen Hautverfärbungen hat man mit Recht der Schleimhautpigmentierung diagnostischen Wert zugesprochen. In fast allen Fällen nimmt die Mundschleimhaut an der Pigmentierung teil. Blauschwarze Flecken treten besonders an Lippen- und Gaumenschleimhaut auf. Auch die Zunge zeigt gelegentlich solche Pigmentierung. An der Conjunctiva palpebrarum und sclerae sowie an den Stimmbändern ist sie auch gelegentlich festgestellt worden.

Die in der Regel bis zum Tode fortschreitende Bronzierung kann gelegentlich auch Remissionen aufweisen

Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt ungefähr 2 Jahre.

Der Ausgang ist stets tödlich, bei den als geheilt beschriebenen Fällen ist die Diagnose strittig.

Der Stoffwechsel beim Morbus Addisonii.

Genauere Untersuchungen liegen nur von *Kolisch* u. *Pichler*[74] und *Schittenhelm*[75] vor. Nach diesen Beobachtungen ist der Stoffwechsel vollständig normal gefunden worden. Die bis dahin vorliegenden Daten widersprechen einander (*Leva*[76]).

Die Harnmenge ist ebenfalls zumeist normal, gelegentlich hat man Vermehrung, anderseits Verminderung festgestellt.

Glykosurie gehört nicht zum Bilde der Erkrankung.

Die Wirkung von Nebennierentabletten auf den Stoffwechsel bei der Bronzekrankheit ist von verschiedenen Autoren geprüft worden. Nach *Senator*[77] und *Vollbracht*[78] kommt es zu Stickstoffretention, *Pickhardt*[79] dagegen stellte nach vorher erreichtem Stickstoffgleichgewicht N-Verlust fest.

Die Stickstoffretention ist nach *Vollbracht* (l. c.[78]) verbunden mit Retention von CaO und MgO und reichlicher Ausscheidung von Phosphor.

Die meisten Untersuchungen beziehen sich nur auf den Harn und sind daher unvollständig. Von Bedeutung sind *Mosses*[80] Untersuchungen: Er fand die Toxizität von Milz und Nebennieren — weniger die der Leberextrakte — von Addisonkranken im Tierversuch erhöht.

Die Therapie.

Heilung gibt es für die Krankheit nach dem Stande unserer jetzigen Kenntnisse nicht. Die Fälle, die von den Beobachtern in diesem Sinne gedeutet worden sind, lassen mit Bezug auf die Diagnose berechtigten Zweifel zu. Vielfach mögen auch die bei der Krankheit vorkommenden Remissionen die Heilbarkeit vorgetäuscht haben. Nicht ganz so selten kommt es sogar vor, daß dem Endstadium der Erkrankung spontanes Nachlassen aller wesentlichen Symptome vorangeht. Dies muß auch mit Bezug auf die symptomatische Behandlung gewürdigt werden, damit nicht specifischer Therapie zugeschrieben wird, was gerade bei dieser Krankheit auch spontan beobachtet worden ist.

Bei der symptomatischen Behandlung spielen naturgemäß die roborierenden Maßnahmen eine wesentliche Rolle, und so wird der Arsenbehandlung speziell sehr günstige Wirkung zugeschrieben.

Die kausale Therapie durch Darreichung von Nebennierensubstanz oder deren wirksamem Prinzip hat sich in keiner Weise bewährt. Diese Organtherapie leistet auch nicht annähernd das, was die Schilddrüsenmedikation bei Ausfallserscheinungen der Gl. thyreoidea erzielt.

Das wirksame Prinzip der Schilddrüse wird durch den Verdauungsakt nicht zerstört. In den Nebennieren spielt offenbar neben dem Adrenalin noch ein anderer specifischer Körper — vielleicht mit entgiftender Funktion — eine Rolle, der aber bei den bisher üblichen Präparaten wirkungslos ist, bzw. wird.

Die auf die Nebennierendarreichung bezogenen Besserungen müssen stets unter dem Gesichtspunkt gewürdigt werden, daß solche spontan auftreten, wie schon öfter betont.

Daß bei dem asthenischen Zustande Freiluftliegekuren, rationelle Ernährung zweckmäßig ist, versteht sich ohneweiters.

Die kausale Therapie wird erst dann möglich sein, wenn wir über die Pathogenese des Morbus Addisonii besser orientiert sein werden.

In seiner ersten Arbeit hatte *Addison* als Ursache der Krankheit die der Nebennieren angegeben. In der bald darauf erschienenen zweiten Mitteilung diskutiert er die Möglichkeit der Beteiligung des Sympathicus.

Die Schwierigkeit der Pathogenese der Krankheit beruht darauf, daß erstens klinisch Fälle von Morbus Addisonii sicher nachgewiesen worden sind „ohne Nebennierenerkrankung" und daß zweitens Nebennierenerkrankungen ebenso sicher festgestellt worden sind „ohne Addisonsche Krankheit".

Die meisten Autoren neigen zu der Ansicht, daß dem Sympathicus neben den Nebennieren für die Pathogenese der Krankheit Bedeutung zuzusprechen ist.

Viele Autoren sehen in der Nebennierenerkrankung als Ursache für die Bronzekrankheit gar keinen wesentlichen Faktor, sondern ziehen den Sympathicus allein dafür in Betracht.

Besonders ist es die Pigmentierung, die in ihrer Deutung als Ausfallerscheinung der Nebennieren Schwierigkeiten bereitet. Im Tierexperiment tritt sie nicht oder kaum auf. Man könnte dafür nur geltend machen, daß nach totaler Exstirpation der Tod so schnell eintritt, daß die Melanodermie nicht zur Entwicklung kommen kann.

Da wir aber über den Vorgang der physiologischen Pigmentierung noch sehr wenig wissen, stößt auch die Beurteilung der pathologischen auf große Schwierigkeit.

Literatur: [1] *Bartholomäus Eustach,* De venibus libellus. Venetiae **1543**. — [2] *Albrecht, v. Haller,* Elementa physiologiae corp. humani. Bernae **1765**, Tom. XII, Lect. IV, § 14. — [3] *J. T. Meckel,* Abhandlungen a. d. menschlichen und vergleichenden Anat. u. Phys. Halle **1806**. — [4] *Nagel,* Joh. Müllers A. **1836**, 366ff. — [5] *Bergmann,* De glandulis suprarenalibus. Inaug.-Diss. Göttingen **1839**; Schmidts Jahrb. **1840**, XXV, S. 242. — [6] *Ecker,* Der feinere Bau der Nebennieren beim Menschen u. d. Wirbeltierklassen. Braunschweig **1846**. — [7] *Addison,* On the constitut. and local effects of disease of the suprarenal capsules. London, März **1855**. — [8] *Brown-Séquard,* Rech. exp. sur la phys. et la path. des capsules surrénales. Cpt. r. de Biol. August **1856**, XLII, S. 422. — [9] *Gratiolet,* Note sur les effets qui suivent l'ablation des capsules surrénales. Cpt. r. de Biol. Sept. **1856**, XLIII, S. 468. — [10] *Philippeaux,* Note sur l'exstirpation des capsules surrénales chez les rats albinos. Cpt. r. de Biol. Nov. **1856**, XLIII, S. 904. — [11] *Schiff,* Sull. exstirp. delle caps. surrenali. L'imparziale **1863**, S. 234; Union méd. **1863**, S. 347. — [12] *Harley,* An exp. inquiry into the funct. of the suprarenal capsules and their suppened connection with bronzed skin. Br. and foreign med. chir. Review. **1858**, XXI, S. 204. — [13] *Leydig,* Lehrbuch der Histologie. Frankfurt a. M. **1859**. — [14] *Kölliker,* Lehrbuch der Histologie. **1852**. — [15] *J. Arnold,* Über die feinere Struktur und die Chemie der Nebennieren. Virchows A. **1866**, XXXV, H. 1, S. 64. — [16] *Tizzoni,* Zieglers B. VI. — [17] *Stilling,* Virchows A. CIX, S. 118. — [18] *Pal,* Ref. Sem. méd. **1894**. — [19] *Boinet,* Sem. méd. **1894**, **1895**; Ref. M. med. Woch. **1900**. — [20] *Abelous,* Sem. méd. **1894**. — [21] *Langlois,* Sem. méd. **1894**. — [22] *Sodden,* Ref. Zbl. f. inn. Med. **1899**, XX. — [23] *Alezais* u. *Arnaud,* R. de méd. **1891**. — [24] *Roger,* Sem. méd. **1894**. — [25] *Langlois,* Sem. méd. **1894**. — [26] *Biedl,* Wr. kl. Woch. **1896**; Pflügers A. **1897**, LXVII; Wr. Kl. **1903**. — [27] *Szymonowicz,* Pflügers A. LXIV. — [28] *Strehl* u. *Weiß,* Pflügers A. LXXXVI. — [29] *Poll,* Hertwigs Handbuch der Entwicklungslehre. **1906** (Lit.). — [30] *Stilling,* Zur Anatomie der Nebennieren. Virchows A. CIX, S. 324. — [31] *Kohn,* Über den Bau und die Entwicklung der sog. Carotisdrüse. A. f. mikr. Anat. **1900**, LVI, H. 1, S. 81. — [32] *Oliver*

u. *Schäfer,* On the phys. action of extract of the suprar. capsules. Proc. phys. Soc. 10. März **1894.** — [33] *Balfour,* zit. nach *Biedl* (l. c.[26]). — [34] *Kohn,* Über den Bau und die Entwicklung der sog. Carotisdrüse. A. f. mikr. Anat. **1900,** LVI, H. 1, S. 81. — [35] *Swale Vincent,* The carotis gland of Mammalia and its Relat. to the suprarenal capsula. Anat. Anz. **1900,** XVIII, Nr. 2 u. 3, S. 69. — [36] *Biedl,* Über innere Sekretion. Wr. Kl. **1913,** 28. — [37] *Zuckerkandl,* zit. nach *Biedl,* l. c.[26]. — [38] *Biedl* u. *Wiesel,* Pflügers A. **1902,** XCI. — [39] *Lohmann,* Über die Verteilung des blutdruckherabsetzenden Cholins in der Nebenniere. Zbl. f. Phys. **1907,** XXI, S. 139; Cholin, die den Blutdruck erniedrigende Substanz der Nebenniere. Pflügers A. **1907,** CXVIII, S. 215; Über die antagonistische Wirkung der in den Nebennieren enthaltenen Substanzen Suprarenin und Cholin. Pflügers A. **1908,** CXXII. — [40] *Vulpian,* Note sur quelques reactions propres à la substance des capsules surrénales. Cpt. r. de Biol. **1856,** XLIII, S. 663; Soc. Biol. **1856,** S. 232. — [41] *Arnold,* Ein Beitrag zu der feineren Struktur und dem Chemismus der Nebennieren. Virchows A. **1866,** XXXV, S. 64. — [42] *Krukenberg,* Die farbigen Derivate der Nebennierenorgane. Virchows A. **1885,** CI, S. 542. — [43] *v. Fürth,* Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz in den Nebennieren. Zt. f. phys. Chem. **1897,** XXIV, S. 142; **1898,** XXVI, S. 15; **1900,** XXIX, S. 105. — [44] *Takamine,* Adrenalin, das aktive Prinzip der Nebennieren und sein Herstellungsverfahren. Am. j. of Pharm. **1901,** LXXIII, S. 523. — [45] *Aldrich,* Eine vorläufige Mitteilung über das wirksame Prinzip der Nebenniere. Am. j. of Phys. **1901,** V, S. 457. — [46] *Gottlieb,* A. f. exp. Path. u. Pharm. XXXVIII u. XLIII. — [47] *Boruttau,* Pflügers A. **1899,** LXXVIII; Nagels Handbuch d. Phys. **1896,** II, S. 1 (Lit.). — [48] *Lewandowsky,* Zt. f. kl. Med. **1899,** XXXVII. — [49] *Ehrmann,* A. f. exp. Path. u. Pharm. LIII u. LV. — [50] *Blum,* Weitere Mitteilungen zur Lehre von dem Nebennierendiabetes. A. kl. Med. LXXI; Pflügers A. **1902,** XC, S. 161. — [51] *Zülzer,* Berl. kl. Woch. **1901.** — [52] *Erb,* A. f. exp. Path. u. Pharm. LIII. — [53] *Ziegler,* Zieglers B. **1905,** XXXVIII. — [54] *Manasse,* Virchows A. **1894,** CXXXV. — [55] *Cybulski,* zit. nach *Szymonowicz,* l. c.[56]. — [56] *Szymonowicz,* Die Funktion der Nebenniere. Pflügers A. **1896,** LXIV, S. 97. — [57] *Rahel Hirsch,* Adrenalin und Wärmehaushalt. Zt. f. exp. Path. u. Ther. **1913,** XIII. — [58] *Brault,* Traité de méd. (Charcot-Bouchard-Brisaud) **1893,** I. — [59] *Ulrich,* Zieglers B. XVIII. — [60] *Wiesel,* Zt. f. Heilk. XXIV; Wr. kl. Woch. **1903;** Virchows A. **1904,** CLXXVI; **1906,** CLXXXIII. — [61] *Simmonds,* Virchows A. CLXX, CLXXII. — [62] *Bittorf,* Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addisonii. Jena **1908,** Fischers Verlag. — [63] *Foà,* Verh. der D. Path. Ges. Aachen **1900.** — [64] *Karakascheff,* Zieglers B. **1904,** XXXVI. — [65] *Philipps,* J. of exp Med. **1899,** IV. — [66] *Roloff,* Zieglers B. **1881,** IX. — [67] *Borrmann,* A. f. kl. Med. **1906,** LXXXVI. — [68] *v. Kahlden,* Virchows A. **1888,** CXIV. — [69] *Jürgens,* Berl. kl. Woch. 1884; D. med. Woch. **1885.** — [70] *Leichtenstern,* D. med. Woch. **1891.** — [71] *Edel,* M. med. Woch. **1900.** — [72] *Neusser,* Nothnagels Handbuch. **1897,** XVIII, H. 2, S. 3 (Lit.). — [73] *Grawitz,* D. med. Woch. **1907.** — [74] *Kolisch* u. *Pichler,* Fall von Morb. Addis. mit Stoffwechseluntersuchungen. Zbl. f. inn. Med. **1893,** XIV, S. 249. — [75] *Schittenhelm,* Addis. Krankh. Allg. med. Zentralztg. **1903,** Nr. 1, und *Rahel Hirsch,* Der Morbus Addisonii. Oppenheimers Handbuch der Biochemie. IV, S. 193. — [76] *Leva,* Zur Lehre des Morb. Addisonii. Virchows A. **1891,** CXXV, S. 35. — [77] *Senator,* Stoffwechseluntersuchungen bei Addis. Krankheit. (Nebennierentabletten). Char.-Ann. **1897,** XXII, S. 235. — [78] *Vollbracht,* Fall von Morb. Addis. u. s. w. Wr. kl. Woch. **1899,** S. 737. — [79] *Pickhardt,* Beeinfl. des Stoffw. bei Morb. Addis. durch Nebennierentabletten. Berl. kl. Woch. **1898,** S. 727. — [80] *M. Mosse,* Zur Lehre von der Autointoxikation bei Morb. Addis. F. d. Med. **1897.** XV, S. 818.

Die Tetanie.

Von **Prof. Dr. Hans Eppinger,** Wien.

Mit 5 Textabbildungen.

Einleitung.

Die **Tetanie** ist als einheitliches Krankheitsbild zuerst von *Steinheim*[1] (1830) beschrieben worden. In der Folgezeit brachte besonders von französischer Seite aus *Trousseau*[2] der Frage großes Interesse entgegen; in Deutschland haben vor allem *Kußmaul*[3], *Erb*[4], *Schulze*[5], *Chvostek d. Ä.*[6] und *Frankl-Hochwart*[7], *Erdheim* und *Pineles* den Gegenstand weitgehend gefördert. Als ein wichtiges Ereignis, das für die Beurteilung der Tetanie von ausschlaggebender Bedeutung war, muß die an der *Billroth*schen Klinik gemachte Entdeckung bezeichnet werden, daß nach Strumektomie beim Menschen ähnliche Symptome auftreten können, wie bei der in Wien so häufig zu beobachtenden, „gewöhnlichen" Tetanie. Die Folge dessen war eine nominelle Trennung: Tetanie (schlechtweg) und Tetania strumipriva. Der soeben angeführte, von klinischer Seite erhobene Befund war überdies Anlaß, neuerdings am Schilddrüsenapparat experimentelle Forschungen vorzunehmen. Nach vielen Irrwegen und Kontroversen zeigte sich, daß die schon früher (1880) von *Sandström*[8] entdeckten **Epithelkörperchen** bei der Pathogenese der Tetanie unbedingt berücksichtigt werden müssen. *Gley*[9] (1892) gebührt das Verdienst, die physiologische Bedeutung der Epithelkörperchen entdeckt zu haben.

Die Erfahrungen, die die Internisten an erwachsenen Tetaniekranken gemacht hatten, waren für die Pädiater ebenfalls von Bedeutung, und so hat sich nunmehr eine große Literatur auch über die Kindertetanie entwickelt. Die Beobachtungen am Kinde waren wiederum geeignet, manche von den Anschauungen über die Pathogenese der Tetanie der Erwachsenen umzuformen.

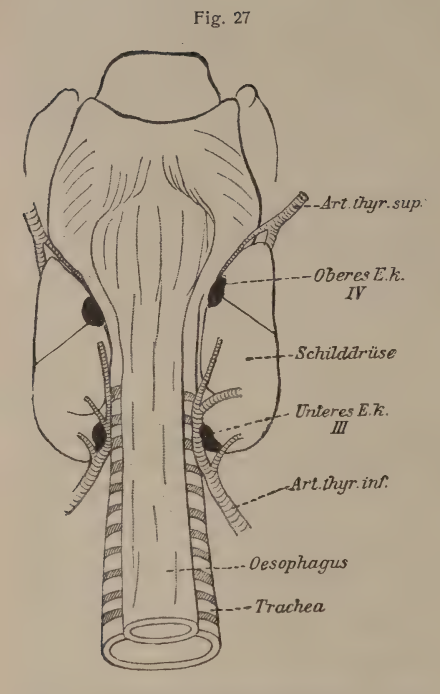
Die Epithelkörperchen.

Da die nun geltende Lehre von der Tetanie vielfach auf das Verhalten der Epithelkörperchen zurückgreift, so erscheint es notwendig, zuerst einiges aus der Anatomie und Physiologie dieser Gebilde vorauszuschicken.

a) Anatomie.

Die Epithelkörperchen — Glandulae parathyreoideae — finden sich beim Menschen in der Zahl von 2 auf jeder Seite als bohnenförmige bzw. rundliche Körperchen, welche am Einschnitt der Mitte und am unteren Ende des

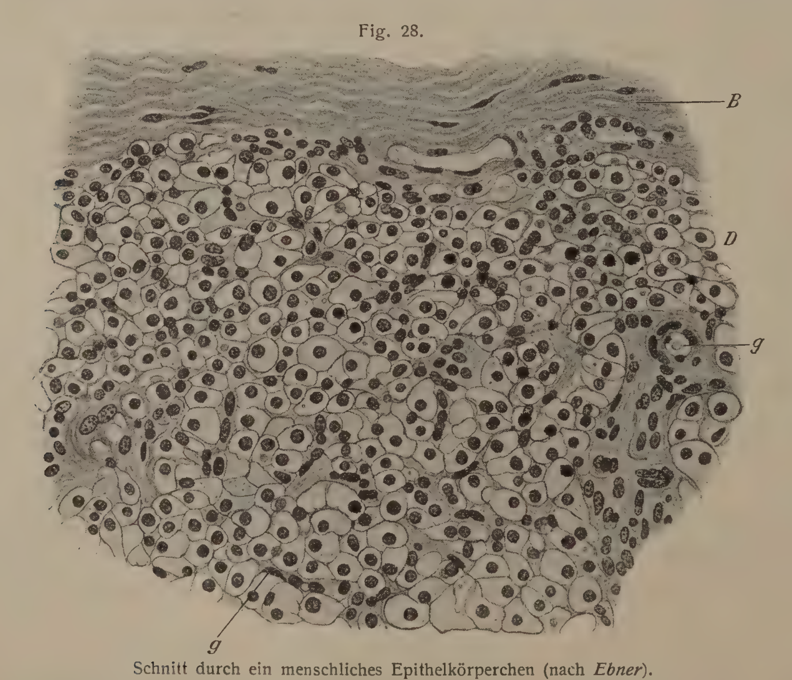
Fig. 27



Nach *Biedl*, Innere Sekretion, 2. Aufl., I. S. 49.

hinteren inneren, stumpfen Randes jedes der beiden Seitenlappen der Schilddrüse aufsitzen (Fig. 27). Am leichtesten sind diese kleinen Gebilde (3—15 *mm* lang und 2—4 *mm* breit) aufzufinden, wenn man sich bei der Aufsuchung an die Ausbreitung der Schilddrüsenarterien hält. Übrigens ist die topographische Lagerung sehr variabel. Es können auch beim Menschen überzählige Körperchen, z. B. in der Thymus, vorkommen. Der histologische Bau weicht wesentlich von dem der Schilddrüse ab. Nach den diesbezüglichen Beschreibungen älterer Autoren dürften diese Gebilde schon von *Wölfler*[10] (1880) gesehen worden sein. Histologisch erinnert der Bau der Epithelkörperchen nicht an ein drüsiges Gewebe, weil ihre Zellen keine Lumina umschließen. Es handelt sich vielmehr um solide cylindrische Epithelstränge,

Fig. 28.



Schnitt durch ein menschliches Epithelkörperchen (nach *Ebner*).

die in Bindegewebsmaschenräume eingefügt sind (Fig. 28). Durch Vermehrung der Bindegewebszüge kann das Parenchym in follikelähnliche Bildungen zerlegt

erscheinen. An den Epithelzellen selbst unterscheidet man 2 Typen: die Hauptzellen und die chromophilen resp. oxyphilen Zellen. Beim Embryo und auch noch beim Kind überwiegen die Hauptzellen. Oxyphile Zellen sollen erst vom 10. Lebensjahr an nachweisbar sein. Die Anschauung, daß die oxyphilen Zellen secernierende Elemente vorstellen, ist vielfach verlassen. Der Befund, daß diese Zellen im Greisenalter und während der Gravidität vermehrt sind, hat eben zu dem Fehlschluß geführt, in den Epithelkörperchen ein „secernierendes Organ" zu erblicken. Die Hauptzellen können Fettkörnchen führen; beim Embryo fehlen sie. Auch Glykogen wurde, u. zw. in allen Lebensperioden, gefunden. Schließlich muß auch noch auf die mögliche Anwesenheit von Kolloid aufmerksam gemacht werden.

b) Physiologie.

Was nun die Physiologie der Epithelkörperchen anbelangt, so will ich auf den nunmehr bereits historisch gewordenen Streit, ob die Tetanie eine Folge der Schilddrüsenexstirpation ist oder nicht, und auf die Divergenzen der Befunde der Wiener und der Berner Klinik (bekanntlich sah man an der *Billroth*schen Klinik (*N. Weiß*[11]) nach Schilddrüsenexstirpation Tetanie, während *Kocher*[12] nach derselben nur Myxödem konstatierte) hier nicht eingehen. Tatsache ist, daß, wenn nur die Thyreoidea allein entfernt wird, Myxödem auftritt, nicht aber Tetanie; werden dagegen die Epithelkörperchen mitexstirpiert oder auch diese nur allein herausgenommen, so zeigen sich ähnliche nervöse Erscheinungen, wie sie von der Tetanie der Erwachsenen her bekannt sind. Am ausgeprägtesten läßt sich experimentell die Tetanie beim Hund und bei der Katze demonstrieren. 24, längstens 72 Stunden nach der Exstirpation kommt es zu Zuckungen der Muskeln des Kopfes und des Rückens, die von Stunde zu Stunde an Intensität zunehmen. Die elektrische Erregbarkeit ist schon bald nach der Exstirpation herabgesetzt. Die Tiere wetzen mit ihrer Schnauze; es kommt zu einem eigentümlichen steifen Gang, wobei die Tiere oft mit dem Pfotenrücken auftreten. Tonische Krämpfe in den Extremitäten treten ein, während welcher es zu den eigentümlichsten Stellungen der Pfoten kommen kann. Dies, sowie die blitzartigen Zuckungen, die einem Schütteln der Extremitäten ähneln, und das eigentümliche, durch die Zuckungen verzerrte Gesicht geben einem solchen Tiere ein ganz typisches Gepräge. Dabei verweigern die Tiere die Nahrung; oft ist die Körpertemperatur herabgesetzt. Durch Beklopfen der Gegend am äußeren Gehörgang kann man eine dem *Chvostek*schen Phänomen ähnliche Erscheinung auslösen. Durch Umschnüren der Extremitäten oder Druck auf die Nervenstämme kann auch oft das *Trousseau*sche Phänomen herbeigeführt werden. Alle diese Symptome können sich in ihrer Intensität in verschiedenem Grade steigern. Im höchsten Stadium kann es zum tetanischen Anfall kommen. Das Tier stürzt plötzlich zusammen, spreizt die Extremitäten und streckt sie von sich; es kommt zu Opisthotonus, frequenter, aber nur oberflächlicher Atmung mit einzelnen krampfhaften Inspirationen. In einem solchen Anfall können die Tiere zu grunde gehen.

Jedenfalls leben die Tiere, denen die Epithelkörperchen sämtlich und vollkommen entfernt wurden, selten länger als 8 Tage. Der Sektionsbefund ist fast immer negativ. Das Kaninchen eignet sich weniger gut für Tetanieversuche, da bei diesem Tiere viele, in der Thymus versprengte Epithelkörperchen ein regelmäßiges Vorkommnis sind. Zum Studium der chronischen Tetanie eignen sich besonders Ratten. *Erdheim*[13] fand bei diesen Tieren eigentümliche Veränderungen an den Zähnen, die auf mangelhafte Verkalkung des Dentins und Hypoplasie des Schmelzes zurückzubeziehen sind. Es kommt zu Frakturen der Zähne und Geschwulstbildung des Zahnfleisches. Infolgedessen nehmen die Tiere zu wenig Nahrung zu sich und gehen häufig an Inanition zu grunde. Weiter hat *Erdheim* auf Veränderungen an den Knochen hingewiesen, die große Ähnlichkeit mit jenen bei Rachitis und Osteomalacie haben; auch können solche Tiere Katarakte bekommen. Tetanie wurde auch nach Epithelkörperchenexstirpation bei Affen, Mäusen und Vögeln beobachtet. Die Versuche an Ziegen sind zweifelhaft.

Fig. 29.



Nach *Falta*[18], Erkrankungen der Blutdrüsen.

Wird einem der soeben aufgezählten Tiere nur die Hälfte der Epithelkörperchen herausgenommen, so kann es zu einer latenten Tetanie kommen, d. h. die Tiere sind zumeist symptomenfrei, können aber bei verschiedenen Gelegenheiten vorübergehende Tetanie bekommen. Als solche auslösende Momente kommen die Gravidität und die Einverleibung verschiedener Gifte in Betracht. Die funktionelle Bedeutung der Epithelkörperchen ist ganz und gar unaufgeklärt.

Symptome der Tetanie.

a) Muskelkrämpfe.

Das hauptsächlichste Symptom ist das zeitweilige Vorkommen tonischer Krämpfe in den Extremitäten. Diese Krämpfe, die nicht immer symmetrisch auftreten, können den betreffenden Gliedmaßen charakteristische Haltungen verleihen. Sehr bekannt ist z. B. die sog. Geburtshelferstellung der Hand, welche durch mäßige Beugung der Grundphalangen zu stande kommt, während die eigentlichen Finger gestreckt erscheinen. Der Daumen liegt, teils opponiert, teils adduziert, fest gegen die anderen Finger angepreßt; das Handgelenk befindet sich dabei meist in leichter Dorsalflexion. Der Ellbogen erscheint mäßig flektiert, der Oberarm adduziert (Fig. 29). Andere Krampfstellungen, wie Faustballen, Spreizen der Finger, sind seltener. Das Gefühl des Krampfes in den oberen Extremitäten stellt das häufigste und zumeist auch das einzige

subjektive Symptom der Tetanie dar. Die Krämpfe in den unteren Extremitäten sind seltener und meist nur bei Kindern zu sehen. Es kommt dann zu tonischer Streckung im Hüft- und Kniegelenk, starker Plantarflexion und Supination im Fußgelenk. Die Zehen sind dabei gekrallt. Da sich sehr häufig auch die Adductoren an den tonischen Krämpfen mitbeteiligen, so erscheinen die Beine stark aneinandergepreßt. Erwachsene klagen meist nur über lästige Empfindungen in den unteren Extremitäten. *Frankl-Hochwart* sah aber doch unter 122 Fällen 70mal Krämpfe in den Beinen. Fußkrämpfe allein kommen nicht vor, sie sind stets mit Krämpfen in den Armen gepaart. Auch im Bereich des Gesichtes finden sich zuweilen — nach *Frankl-Hochwart* 11mal unter 122 Fällen — Spasmen der unterschiedlichen Gesichtsmuskeln ein. Ein sich dabei ergebender eigentümlicher Gesichtsausdruck wird als „Fischmaulstellung" beschrieben. Sehr selten sind Lid-, Augenmuskel- (*Kunn*[42]) sowie auch Masseterkrämpfe. Neuerzeit wird auch auf Gähnkrämpfe geachtet. Jene Erscheinung, die bei der Kindertetanie eine so große Rolle spielt, der Laryngospasmus, ist beim Erwachsenen selten. Ebenso gehören zu den Seltenheiten Rumpf-, Nacken-, Bauchmuskel- und Zwerchfellkrämpfe.

Fast sämtliche Krämpfe, auch die der mildesten Form, sind mit Empfindungsstörungen, die heftigeren mit Schmerzen verbunden; bei Kindern scheint jedoch dieses Moment weniger im Vordergrund zu stehen. Die Krämpfe werden genug häufig durch ein Trauma oder einen psychischen Insult ausgelöst. Oft genügt aber auch nur die bloße Inanspruchnahme der Muskeln, um einen Krampf hervorzurufen, z. B. in den Händen beim Versuch zu schreiben, manchmal bei besonders feiner Arbeit der Finger, manchmal wieder bei stärkerer Anstrengung der Handmuskeln. Hierher gehören auch folgende von manchen als „Intentionskrämpfe" beschriebene Erscheinungen. Fordert man z. B. den Patienten auf, die Faust fest zu schließen, so wird ein Tetaniekranker nicht im stande sein, sie rasch wieder zu öffnen; veranlaßt man starke Öffnung des Mundes und Herausstrecken der Zunge, so kann nach ca. 1 Minute der Patient nicht mehr den Mund schließen; ähnliche Folgen hat das Gähnen. — Die Dauer der einzelnen Krämpfe ist sehr verschieden, meist bestehen sie $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde lang, doch gibt es auch viel kürzere Anfälle. Krämpfe, die nur wenige Minuten, und solche, die 3—4 Stunden dauern, können miteinander abwechseln. Hat der Krampf lange gedauert, so hält ein lästiges Spannungsgefühl, eventuell Ameisenlaufen noch eine Zeitlang an. Bei sehr schweren Fällen kann es zu allgemeinen Krämpfen kommen, die mit epileptischen Krämpfen verwechselt werden können. Das eigentümliche Verhalten der Extremitäten ist entscheidend. Gewöhnlich kommen solche schwere Zustände nur nach Exstirpation der Schilddrüsenepithelkörperchen vor. Sonst findet man sie eigentlich nur bei Kindern.

*b) Trousseau*sches Phänomen.

Im Jahre 1864 hat *Trousseau* angegeben, daß, wenn man einem Tetaniekranken in anfallsfreiem Stadium eine Aderlaßbinde um den Oberarm festschnürt und die arterielle Zufuhr unterdrückt, es zu einer typischen Krampf-

stellung des Armes kommt. Je schwerer der Fall, desto rascher läßt sich dieses Symptom auslösen. Manchmal genügt auch ein kräftiger Fingerdruck auf die Bicipitalfurche, um einen Anfall hervorzurufen. Dieses Symptom ist so pathognomonisch, daß es differentialdiagnostisch stets in Betracht gezogen wird. Bei schweren Fällen springt eventuell der Krampf der gedrückten Seite auf die andere über (*Frankl-Hochwart*). Das *Trousseau*sche Phänomen wird als Zeichen einer latenten Tetanie aufgefaßt, wo Krämpfe ausgelöst werden können zu einer Zeit, in der die Patienten nicht unter spontanen Krämpfen zu leiden haben. Die einfachste Technik ist die, daß man mittels einer *Esmarch*schen Binde mitten am Oberarm die arterielle Zufuhr kräftig unterdrückt. Da der Krampf manchmal erst nach 2—3 Minuten ausbricht, ist dieses Verfahren der bloßen Fingerkompression vorzuziehen. Die Frage, ob für die Auslösung eines tetanischen Krampfes im Sinne des *Trousseau*schen Phänomens die Kompression der Arterie oder der Druck auf die zuführenden Nerven notwendig sei, ist experimentell von *Frankl-Hochwart* wohl zu gunsten der letzteren Anschauung entschieden worden. Er fand nämlich, daß bei einem künstlich tetaniekranken Hunde eine leiseste Berührung der freigelegten Nerven genügt, um einen Anfall auszulösen, während auch der stärkste Druck auf die Gefäße ergebnislos blieb. Man wird also annehmen müssen, daß der Druck auf die Bicipitalfurche hauptsächlich deswegen einen Anfall auslösen kann, weil die Umschnürung auf den Nerv wirkt.

Ähnlich dem *Trousseau*schen ist auch das *Schlesinger*sche[14] Phänomen als Nervenreiz aufzufassen. „Erfaßt man das im Kniegelenk gestreckte Bein und beugt stark im Hüftgelenk ab, so stellt sich in kürzester Zeit (längstens in 2 Minuten) ein Streckkrampf im Kniegelenk bei extremer Supination des Fußes ein.“

c) Elektrische Übererregbarkeit der motorischen Nerven (*Erb*sches Phänomen).

Wenn auch schon früher Angaben in der Literatur zu finden sind, die für eine erhöhte Reaktion der Nerven bei der Tetanie sprechen, so war es doch zuerst *Erb* (1878), der die Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit der motorischen Nerven als pathognomonisch für die Tetanie bezeichnete. Er zeigte auch, daß im Gegensatz zur Norm frühzeitig ein Anodenschließungs- und ein Anodenöffnungstetanus auftritt. So bekommt man z. B. am Nervus ulnaris beim normalen Menschen bei einer Stärke von 0·9—3·3 Milliampère nur bei Kathodenschließung Zuckungen, bei Tetaniekranken schon bei einer Stärke von 0·1 bis 0·7 Milliampère. *Escherich*[15] legte bei Kindertetanie gerade auf das Verhalten der elektrischen Erregbarkeit der Nerven großes Gewicht, sie ist nach ihm das wichtigste Symptom. Von mancher Seite wird auch auf die Steigerung der faradischen Erregbarkeit Wert gelegt; beim Großteil der Fälle jedoch tritt diese Erscheinung sicher nicht in den Vordergrund. Eine Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit läßt sich auch an den sensiblen Nerven beobachten. Bekanntlich hat *Hoffmann*[16] bei Tetaniekranken nicht nur durch Beklopfen der Nervenaustrittsstellen (z. B. des Trigeminus), sondern auch bei Reizung mit

elektrischen Strömen Schmerzen auslösen können; ähnliche Empfindungen sind auch nach galvanischer Reizung des Acusticus zu beobachten.

d) Mechanische Übererregbarkeit der Nerven und Muskeln (*Chvostek*sches Phänomen).

Beklopft man mit dem Perkussionshammer bei einem Tetaniekranken den Facialisstamm bald nach seinem Austritt aus dem Felsenbein, so kommt es zu Zuckungen im ganzen Facialisgebiete (*Chvostek* I); bei leichteren Fällen zucken die Nasenflügel und Mundwinkel (*Chvostek* II); bei noch geringerer Erregbarkeit zuckt nur der Mundwinkel. Unbedingt pathognomonisch für Tetanie ist dieses Symptom nicht, da es einerseits bei chronischer Tetanie fehlen kann und anderseits bei anderen Krankheiten, wie Neurasthenie, Hysterie, Tuberkulose, manchmal auch bei sonst scheinbar gesunden Menschen zu beobachten ist. Da *Frankl-Hochwart* besonders im Jahre 1886 — also in einem Jahr, wo in Wien besonders viel Tetanie vorkam — auch bei gesunden Menschen das *Chvostek*sche Phänomen beobachten konnte, so meinte er, in dem Facialisphänomen vielleicht das Symptom einer „forme fruste“ erblicken zu sollen. Bei Kindern ist es weniger konstant als bei Erwachsenen. Bei Säuglingen kann bei Beklopfen der Lippen statt des typischen *Chvostek*schen Phänomens eine blitzartige Zuckung in dem Musculus orbicularis oris ausgelöst werden. Auch an der Zunge läßt sich nach *Fr. Schulze* gelegentlich eine mechanische Übererregbarkeit konstatieren. Klopft man mit dem Perkussionshammer auf die Zunge, so entsteht eine Delle an der Stelle des Reizes, übrigens eine Erscheinung, die man auch bei der *Thomson*schen Krankheit beobachten kann.

e) Störungen im Bereich der inneren Organe.

Es ist verständlich, daß zu Zeiten eines starken Anfalles Zeichen von Dyspnöe und selbst Cyanose auftreten können. Dementsprechend wird da die Atmung eine oberflächliche oder forcierte sein. Tachykardie während des Anfalles gehört aber nicht unbedingt zum typischen Bilde; oft genug sieht man Bradykardie. Die Ursachen der Atemstörungen können bei Erwachsenen in Krämpfen im Bereich des Zwerchfelles liegen. Durch Druck auf den Nervus phrenicus lassen sich nämlich solche Spasmen direkt auslösen. Bei Kindern kann es zu einer Beteiligung der Kehlkopfmuskeln, zu Laryngospasmus, kommen. Dadurch, daß sich die Rima glottidis blitzartig schließt, können sehr bedrohliche Erscheinungen folgen, die, wenn sie sich sehr häufen, allenfalls mit dem Tode abschließen. Auch bei Erwachsenen kommt Laryngospasmus vor. Das autonome Nervensystem scheint bei Tetaniekranken im Sinne von Vagotonie gereizt zu sein (*Falta* u. *Kahn*[21]). Fast alle zeigen Hyperchlorhydrie, Spasmen im Bereich der Magenmuskulatur. Viele klagen über Erbrechen, Diarrhöen und auch über Störungen im Bereich des Nervus pelvicus. Das äußere Aussehen, speziell der idiopathischen Tetanie, erinnert nicht selten an das bei Status thymicus. Trotz der scheinbaren Blutarmut ist die Menge der Erythrocyten zumeist nicht nur normal, sondern oft sogar vermehrt. Die weißen Blutzellen zeigen wenig

Atypisches, am ehesten deutliche Lymphocytose. Solche Individuen, die meist starke vasomotorische Erscheinungen zeigen können, neigen zu Schweißen, besonders im akuten Anfall. Die Temperatur ist manchmal schwankend, in anfallsfreien Stadien unternormal, während des Krampfes vorübergehende Temperatursteigerung. Im Gegensatz zur experimentellen Tetanie, wo man durch Adrenalin leicht Glykosurie hervorrufen kann, fehlt diese letztere bei der menschlichen Tetanie vollständig. Ähnliches gilt von der alimentären Glykosurie. Viel Aufklärung erwartete man sich von genauen Untersuchungen des Kalkstoffwechsels, die allerdings nur bei Kindern vorgenommen worden sind; hier scheint nun tatsächlich eine gesteigerte Calciumausscheidung zu bestehen.

f) Trophische Störungen.

Bei chronischer Tetanie sind vor allem an ektodermalen Gebilden trophische Störungen zu bemerken. Die Nägel werden brüchig und rissig, auch kann es zu Nekrosen an der Nagelwurzel kommen; wellenförmige, quer über den Nagel verlaufende Risse stellen etwas ziemlich Häufiges dar. Ähnliches sieht man an den Haaren: sie fallen aus, erneuern sich aber bald wieder. Sehr interessant sind die Erscheinungen an den Zähnen. *Fleischmann*[19] steht auf dem Standpunkt, daß die häufig zu beobachtenden Schmelzdefekte an den Zähnen nicht so sehr auf Rachitis, sondern vielmehr auf überstandene Tetanie zurückzubeziehen sind. Exacerbiert die Tetanie oftmals, dann finden sich an den Zähnen mehrere Querfurchen übereinander (Fig. 30). Selbstverständlich sind diese Veränderungen nur an solchen Zähnen zu beobachten, die sich zur Zeit der Erkrankung eben im Stadium der Entwicklung befanden. Auch die Kataraktbildung findet sich oft bei der Tetanie. Sie ist charakterisiert durch ihr rasches Auftreten und durch ihr Vorkommen auch bei Kindern. Man beobachtet sowohl Kernstar als auch Corticalstar.

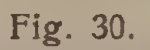


Fig. 30.



Nach *Phleps*[17], Handbuch der Neurologie, IV, S. 167, Fig. 25.

Über Knochenwachstumsstörungen läßt sich schwer etwas Feststehendes aussagen. Wenn man den Anschauungen *Erdheims* folgt, der experimentell nach Epithelkörperchenexstirpation vor Abschluß des Knochenwachstums Rachitis, nach Abschluß osteomalacieähnliche Veränderungen konstatiert hat, so müßte man Wachstumsstörungen solcher Art auch beim Menschen sehen. Nach *Escherich* sind 80—90% aller kindlichen Tetaniebefallenen auch an Rachitis erkrankt; im Gegensatz dazu muß man aber sagen, daß bei der großen Anzahl von Rachitikern die Tetanie doch eine verschwindend kleine Rolle spielt.

g) Centralnervensystem.

Ein besonders erwähnenswertes Merkmal des tetanischen Anfalles ist das Freisein des Sensoriums. Wirkliche Bewußtseinstrübung sah man nur in solchen Fällen, wo das auslösende Moment (Magenerkrankung, Fieber, Vergiftung) ebensogut die Ursache dieser Störung hätte sein können. Außerdem kommen aber auch Kombinationen von Tetanie und Psychosen vor; meist handelt es sich um halluzinatorische Wahnvorstellungen. Ein gleichzeitiges Vorkommen von Tetanie und Epilepsie gehört nicht zu den Seltenheiten. Schließlich soll noch bemerkt werden, daß sich Tetanie gelegentlich mit Lähmungen einzelner Muskeln paaren kann. Die Sehnenreflexe sind im Anfall oft gesteigert; etwas Typisches ist darin aber durchaus nicht zu erblicken.

Formen der Tetanie.

a) Idiopathische Tetanie.

Diese Gruppe charakterisiert sich dadurch, daß völlig gesunde, junge Personen scheinbar ganz unvermittelt an Tetanie erkranken. Da sich die Erkrankung bei diesen Individuen meistens in bestimmten Jahreszeiten einstellt, so wollte man daher von förmlichen Tetanieepidemien sprechen. Mit Rücksicht auf die Wichtigkeit dieser Frage wurde von *Frankl-Hochwart* eine Statistik aller jener Tetaniefälle zusammengestellt, die in den Jahren 1880—1905 im Wiener Allgemeinen Krankenhause zur Aufnahme kamen.

Jahr	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember	Summe
1880 . . .	2	3	2	4	2	1	—	—	—	—	1	—	15
1881 . . .	—	4	6	1	3	2	—	—	—	—	1	3	20
1882 . . .	2	5	5	1	3	—	—	—	—	3	—	—	19
1883 . . .	6	6	13	8	4	2	—	1	—	—	1	3	44
1884 . . .	1	2	5	7	6	2	1	—	—	—	—	2	26
1885 . . .	1	2	4	4	3	2	1	—	—	1	1	2	21
1886 . . .	3	11	17	9	5	—	—	2	—	—	1	-	48
1887 . . .	4	2	9	4	—	2	—	1	1	1	5	3	32
1888 . . .	2	5	3	5	1	1	—	1	1	—	—	—	19
1889 . . .	4	4	2	5	1	—	—	—	1	—	—	3	20
1890 . . .	4	1	3	6	1	4	1	—	—	—	—	3	23
1891 . . .	4	2	2	3	1	1	—	—	1	—	1	—	15
1892 . . .	6	4	1	4	—	—	1	—	—	—	—	1	17
1893 . . .	2	1	3	5	—	2	—	—	—	—	—	—	13
1894 . . .	1	1	3	3	1	—	—	—	—	—	1	1	11
1895 . . .	3	3	9	6	2	—	1	—	—	—	—	1	25
1896 . . .	3	4	9	8	3	1	—	—	—	—	—	—	28
1897 . . .	3	6	5	1	1	1	1	—	1	1	2	—	22
1898 . . .	1	3	4	3	3	—	1	—	—	—	—	—	15
1899 . . .	3	2	3	2	3	2	—	—	—	—	—	1	16
1900 . . .	3	3	—	2	3	2	—	3	—	2	—	—	18
1901 . . .	—	2	—	2	—	2	3	—	3	—	1	1	14
1902 . . .	3	5	6	2	—	3	1	—	—	1	—	1	22
1903 . . .	2	3	6	5	1	3	1	—	—	1	—	2	24
1904 . . .	—	3	8	6	2	3	—	—	—	—	—	2	24
1905 . . .	3	1	9	5	3	—	—	1	1	—	—	2	25
Summe .	66	88	137	111	52	36	12	9	9	10	15	31	576

Man braucht zu der beiliegenden, dem Buche von *Frankl-Hochwart* entnommenen Tabelle nicht viel beizufügen. Die Monate Januar und Mai sind die ergiebigsten; man spricht in Wien geradezu von einer Tetaniezeit. Weiters ist festgestellt worden, daß das männliche Geschlecht gegenüber dem weiblichen sich wie 576:99 verhält. Auch ein gewisses Alter scheint zur Tetanie zu inklinieren. *Frankl-Hochwart* sah, daß 83% dem Alter zwischen 16—25 Jahren angehörten; nur der achte Teil war älter als 25 Jahre. Ebenso merkwürdig ist die Tatsache, daß die Tetanie vorzugsweise gewisse Berufsarten ergreift. Unter seinen 576 Fällen sah *Frankl-Hochwart* 223 Schuster und 117 Schneider. Man wird es unter diesen Umständen verstehen, wenn manche Ärzte die Tetanie als „Schusterkrampf" bezeichnet haben. Auch sprach man von einer Arbeitertetanie. Besonders deutlich ist die Mehrbeteiligung der Schuster in einer Zusammenstellung von *Moder* zu ersehen. Er fand, daß von 57.000 Krankenaufnahmen in einem Wiener Spital 3% auf Schuster entfielen, während unter den als Tetanie aufgenommenen Fällen 40% das Schustergewerbe betrafen. Bei der Pathogenese der Tetanie muß auch die Tatsache berücksichtigt werden, daß sie in bestimmten Gegenden (Europa) viel häufiger vorkommt als in anderen. Wien und Heidelberg sind jedenfalls jene Städte, wo Tetanie besonders häufig zur Beobachtung kommt. Betreffs der Auffassung der idiopathischen Tetanie als epidemische Krankheit wurde vielfach auf das gelegentliche Vorkommen bei mehreren Mitgliedern einer Familie oder eines Hauses hingewiesen. Eine weitere Eigentümlichkeit der idiopathischen Tetanie ist die Neigung zu Rezidiven. Patienten, die an idiopathischer Tetanie leiden, stehen in der ständigen Gefahr, in der nächsten Tetaniezeit rückfällig zu werden. In der Zwischenzeit brauchen nicht einmal deutliche Symptome einer latenten Tetanie zu bestehen. Über die Ursache, warum gerade in den ersten Frühlingsmonaten und auch nur in bestimmten Gegenden die Tetanie herrscht, ist viel diskutiert worden. In neuester Zeit kommen besonders 2 Hypothesen in Betracht. *A. Fuchs*[20] meint, daß es sich wegen der Analogie der Erscheinungen bei Tetanie und denen bei Ergotinvergiftung, auch bei der idiopathischen Form der Tetanie um eine Vergiftung mit sog. ausgewachsenen Korn handle. Die Aminobase des Histidins, die das wirksame Prinzip des Ergotins darstellt, soll tatsächlich, wie *Biedl*[22] angibt, tetanieähnliche Erscheinungen auslösen. Der Haupteinwand, der gegen diese Theorie erhoben wurde, ist wohl der: Warum kommt die Tetanie fast nur in Wien und Heidelberg vor und nicht in den mehr weniger ihnen naheliegenden Städten, in denen doch sicherlich dasselbe Brot resp. Korn gegessen wird? Die zweite Hypothese rührt von *Mac R. Carrison*[23] her; er glaubt an einen Zusammenhang des Tetanieauftretens mit dem Kropf, der erfahrungsgemäß in verschiedenen Gegenden bestehen und dabei von verschiedener Qualität sein kann.

Was die Symptome der idiopathischen Tetanie anbelangt, so müssen als einleitende Erscheinungen Parästhesien in den Extremitäten genannt werden. Die eigentlichen Krämpfe werden oft erst durch Gelegenheitsursachen ausgelöst: z. B. durch eine Angina oder eine andere flüchtige Infektionskrankheit. Manchmal geht eine leichte Magenindisposition voraus; auch werden dies-

bezüglich mechanische oder psychische Traumen beschuldigt. In vielen Fällen fehlt aber jegliches auslösende Moment. Sieht man an idiopathischer Tetanie Erkrankte während eines Krampfes zum erstenmal, so erbringt die Anamnese oft die Kunde von ähnlichen Krämpfen in früheren Jahren. In frühester Kindheit aufgetretene Anfälle von Laryngospasmus oder „Fraisen" werden häufig angegeben. Nicht selten kommen die Tetaniekranken wegen etwas anderen zum Arzt, und die eigentliche Erkrankung wird nur zufällig entdeckt. Nimmt man solche Patienten auf die Klinik auf, so ist oft schon nach 1—2 Tagen jegliches Tetaniesymptom geschwunden. Wenn man die Erfahrungen älterer Wiener Ärzte in Betracht zieht, so muß man sagen, daß die idiopathische Tetanie gegenwärtig einen viel milderen Grad angenommen hat.

b) Tetanie bei Magendarmkranken.

Es ist ein Verdienst von *Kußmaul,* in seiner Publikation: Über die Behandlung der Magenerweiterung, auf tonische Krämpfe im Verlauf derselben hingewiesen zu haben. Allerdings ist schon in der früheren Literatur ebenfalls auf eine Kombination von „Krämpfen" und Magendarmkrankheiten aufmerksam gemacht worden; doch ist da die Beschreibung der „Krämpfe" so dürftig, daß mit diesen Fällen nichts Sicheres anzufangen war. *Kußmaul* stellte sich vor, daß infolge der großen Flüssigkeitsretention, z. B. im Magen, es zu Bluteindickung kommt, und daß diese es ist, die die Krämpfe auslöst. *Fleiner*[24] bestreitet diese Möglichkeit und glaubt eher, atypische Gärungen im retenierten Mageninhalt dafür beschuldigen zu müssen. Die Tatsache, daß die Krämpfe oft unmittelbar nach Entleerung des Magens (Erbrechen, Aushebern) schwinden, scheint ihm recht zu geben. Man findet diese Form der Tetanie nicht nur bei Magenerweiterungen, sondern auch bei solchen chronischen und akuten Magendarmaffektionen, die nicht mit Stauung einhergehen. In der Beurteilung solcher Fälle muß man aber sehr vorsichtig sein, auch schon deswegen, weil für die Diagnose Tetanie oft nur ein einziges Symptom, z. B. das *Chvostek*sche Phänomen, herangezogen wurde. Auch wird es ratsam erscheinen, jene Fälle auszuscheiden, die an Orten und zu Zeiten beobachtet wurden, wo eben eine „Tetanieepidemie" herrscht. Deswegen spricht sich *Frankl-Hochwart,* der beste Kenner der Tetanie, über diese Form sehr skeptisch aus. Allerdings muß man wiederum berücksichtigen, daß Tetaniefälle dieser gastrischen Form auch in anderen Gegenden, wo eben das typische Krankheitsbild nicht endemisch ist, vorkommen. Dies gilt besonders von der Kindertetanie, auf die wir noch später zu sprechen kommen werden. Derzeit herrscht wohl folgende Anschauung vor: die Magendarmaffektion ist nur ein auslösendes Moment, während die Disposition für die Tetanie schon vorher bestanden haben dürfte.

c) Tetanie bei akuten Infektionskrankheiten.

Aran[25] hat zuerst eine Kombination von Typhus abdominalis und Tetanie beschrieben. Weiterhin sah man eine solche mit Morbillen, Influenza, Pneu-

monie, Gelenkrheumatismus. Hierbei ist aber wieder zu betonen, daß manche von dergleichen Fällen schon vorher auch an Tetanie gelitten hatten, und anderseits sich die Kombination gerade in den Tetaniemonaten und an Orten zeigte, wo die Tetanie auch sonst häufig vorkommt. Sehr beweisend für die Ansicht, daß die betreffenden Infekte nur als auslösende Momente bei schon bestehender Tetaniedisposition zu erachten waren, sind die Versuche von *Chvostek d. J.*[26]. Er gab Patienten, die an Tetanie litten und sich schon im Stadium der Remission befanden, Alttuberkulin. Stets kam es daraufhin zu einer Steigerung der Tetanie, resp. zu einem Manifestwerden derselben aus einem latenten Stadium heraus. Das häufige Vorkommen der *Chvostek*schen Phänomene bei schwerer Tuberkulose haben wir ja bereits erwähnt. Im Hinblick darauf wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, daß dem Tuberkulosegift eine epithelkörperchenschädigende Komponente innewohnt; etwas Ähnliches gegenüber den Nebennieren wird ja bekanntermaßen vielfach angenommen.

d) Tetanie bei Intoxikationen.

Bei zahlreichen Vergiftungen kann es zu Erscheinungen kommen, die an Tetanie gemahnen. Vor allem ist hier die Ergotinvergiftung zu erwähnen. Liest man die Beschreibung der Krankheitsbilder nach Mutterkornvergiftungen, so wird man tatsächlich sehr an Tetanie erinnert. So spricht *Böck* im *Ziemssen*schen Handbuch von intermittierenden Contracturen der Extremitäten; die Hände nehmen eine schnabelförmige Stellung ein, dabei empfinden die Patienten starke Schmerzen. Auch die Erscheinungen an der Fuß- und der Bauchmuskulatur, wie sie hier beschrieben werden, erinnern sehr an die idiopathische Tetanie. Bei einer schweren Ergotinvergiftung sind übrigens auch noch andere Symptome vorhanden, so daß eine Verwechslung nicht gut möglich ist. Bei leichteren Formen kann aber ein Irrtum leicht vorkommen. Aus neuerer Zeit werden verschiedene Beobachtungen zitiert, wo schon nach medikamentöser Darreichung von Secale Krämpfe auftraten; stärkere Neigung zu tetanischen Krämpfen nach Secaledarreichung scheinen Gravide zu haben. Von anderen Vergiftungen, die ebenfalls Tetanie auslösen sollen, kommen noch der Alkohol, das Morphin, Phosphor (*Wirth*[59]), Chloroform in Betracht; schließlich sei auch noch der Kombination von Bleivergiftung mit Tetanie Erwähnung getan. Speziell für Ungarn wird von *Sarbo* darauf aufmerksam gemacht, daß unter 59 Tetaniefällen 11 Buchdrucker und außerdem noch einige Personen, die mit Blei zu tun haben, getroffen wurden. Anhangsweise soll hier auch noch bemerkt werden, daß von mancher Seite auf das Vorkommen tetanieähnlicher Erscheinungen bei Nephritis geachtet wird. Ich habe in 5 Fällen von zum Tode führender Urämie eine Steigerung der elektrischen Erregbarkeit gesehen; sonst waren allerdings keine Tetaniesymptome vorhanden. Ebenso gerechtfertigt erscheint es, sich an die Versuche von *Rudinger*[29] und *Berger* zu erinnern, die bei Tieren, denen bloß 2 Epithelkörperchen exstirpiert wurden, nach Darreichung der unterschiedlichen Gifte Tetanie erzielen konnten. An einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Intoxikation und Tetanie ist wohl

auch hier kaum zu denken. Daß aber die betreffenden Gifte bei einer relativen Insuffizienz des Organismus latente Symptome zu manifesten umgestalten können, ist wohl sehr wahrscheinlich. Es ist hier derselbe Standpunkt zu vertreten, wie bei der Tetanie im Gefolge von Infektionskrankheiten.

e) Tetanie während der Maternität.

Daß allenfalls sowohl eine gravide als auch eine sich in der Lactationsperiode befindende Frau Zeichen von Tetanie darbieten kann, ist ein relativ häufiges Vorkommnis. Diese Form der Tetanie kommt auch in Gegenden vor, die sonst nicht als die typischen Tetanieorte bekannt sind. *Frankl-Hochwart* stellt aus der Literatur 76 Fälle zusammen; davon entfallen 28 auf gravide Frauen (6.—8. Monat), 19mal trat die Tetanie post partum auf, 29mal während der Lactation. Analysiert man die Fälle genauer, so muß bei einem Teil derselben die Tatsache hervorgehoben werden, daß die betreffenden Frauen strumektomiert waren (*Eiselsberg*[30], *Meinert*[31]). Die Symptome dieser Form der Tetanie können manchmal recht bedrohlich werden; es wird hier öfter von epileptiformen Krämpfen gesprochen. Dann und wann erfolgt Frühgeburt und damit ein Aufhören der Tetanie. Hält die Tetanie länger an, so kann es zu trophischen Erscheinungen kommen: Haarausfall, Kataraktbildung. Kommt es im Fall einer Schwangerschaft zur zeitgemäßen Geburt der Frucht, so kann sich das eine oder andere Mal die Tetanie auch bei dem Kinde entweder sofort nach der Geburt oder erst später zeigen. Daß die Maternität sehr zur Tetanie disponiert, lehren Tierexperimente: exstirpiert man Weibchen die Hälfte der Epithelkörperchen, so sieht man unter sonst physiologischen Verhältnissen keine Tetanie auftreten; werden dagegen solche Tiere gravid, so kann es in der letzten Zeit der Schwangerschaft zu ausgesprochenen Krämpfen kommen (*Adler* und *Thaler*[32]). Man vertritt daher vielfach den Standpunkt, daß es sich bei der Maternitätstetanie um eine Minderwertigkeit der Epithelkörperchenfunktion handelt, unter deren Einfluß ein physiologischer Zustand, der vielleicht erhöhte Anforderungen an die Glandulae parathyreoideae stellt, genügt, um die Tetanie zum Ausbruch zu bringen. Scheinbar nimmt auch die Menstruation die Epithelkörperchen in erhöhtem Maße in Anspruch, denn es wird vielfach von Steigerung der schon bestehenden Tetanie während der Menses gesprochen. Trotzdem muß aber auch hier darauf hingewiesen werden, daß in Tetaniegegenden und -jahreszeiten der Ausbruch einer Maternitätstetanie öfter zur Beobachtung kommt als zu anderer Zeit und an anderen Stellen.

f) Kindertetanie.

Die Kenntnis, daß bei Kindern Krämpfe — Fraisen — vorkommen, ist schon sehr alt; der Versuch, die spastischen Zustände, den Laryngospasmus und die Konvulsionen der Kinder mit der Tetanie der Erwachsenen in Zusammenhang zu bringen, ist relativ viel später unternommen worden und geht hauptsächlich von den Klinikern *Escherich, v. Wagner*[33] und *Ganghofer*[34] aus. Als bekannt wurde, daß Epithelkörperchenverlust beim Tier Erscheinungen her-

vorruft, die sehr an die der menschlichen Tetanie erinnern, war es vor allem *Escherich,* der mit Nachdruck auf Epithelkörperchenschädigungen bei der kindlichen Tetanie hinwies. Die großangelegten Arbeiten von *Erdheim* scheinen die Lehren der Schule von *Escherich* zu bestätigen. Die Pädiater sehen die Tetanie hauptsächlich während zweier Lebensperioden des Kindes, deren erste sich meistens zwischen dem 3.—10. Lebensmonat erstreckt. Die Symptome dieser Tetanieform sind sehr mannigfaltig und oft nur durch galvanische und besonders durch anodische Übererregbarkeit charakterisiert. Fast immer besteht gleichzeitig Rachitis; beim künstlich ernährten Kind ist sie öfter zu sehen als bei dem, das Muttermilch erhält. Die zweite Form setzt ungefähr mit dem 3. Lebensjahr ein, sie hat symptomatisch große Ähnlichkeit mit der Tetanie der Erwachsenen. Die Säuglingstetanie ist nicht auf bestimmte Örtlichkeiten beschränkt und ist öfter im Winter zu beobachten. Wenn auch ein Zusammenhang mit intestinalen Störungen von vieler Seite betont wird, so besteht doch die Tatsache zu Recht, daß zur Zeit der Sommerdiarrhöen, wo sich zur Autointoxikation reichlich Gelegenheit böte, Tetanie fast nie beobachtet wird (*Potpeschnigg*[35]). In letzter Zeit setzt sich *Moll*[36] sehr zu gunsten einer intestinalen Intoxikation ein. Er stützt sich da hauptsächlich auf Kaninchenexperimente. Füttert man nämlich junge Tiere mit Kuhmilch, so kommt es bei ihnen neben anderen Störungen (großer Bauch, struppiges Fell, Zurückbleiben im Wachstum) zu gesteigerter Erregbarkeit. Diese Erscheinungen lassen sich durch Darreichung von Grünfutter neben der Milchkost beseitigen.

Nachdem es oft vorkommt, daß Kinder mit tetanischen Erscheinungen zur Obduktion kommen, so hatte man reichlich Gelegenheit, histologische Untersuchungen der Epithelkörperchen vorzunehmen. *Erdheim* und *Yanasse*[37] fanden in ausgedehnten Studien, daß dort, wo die elektrische Untersuchung in vivo normale Verhältnisse zeigte, auch die betreffenden Epithelkörperchen nicht verändert waren, daß dagegen bei Vorhandensein gesteigerter Erregbarkeit fast immer Blutungen oder wenigstens Reste von solchen in den Epithelkörperchen gefunden werden konnten. Die Blutungen, die wahrscheinlich während der Geburt entstanden sein dürften, können bis zum 12. Monat nachweisbar bleiben. Da viele Kinderärzte den Zusammenhang der Säuglingstetanie mit einer Erkrankung der Epithelkörperchen leugnen, so wurde von *Heubner* der nichts präjudizierende Name „spasmophile Diathese“ in Vorschlag gebracht.

g) Tetanie nach Kropfoperationen (Tetania strumipriva).

Daß sich Tetanie nach einer Strumektomie einstellen kann, ist für die Lehre der Tetanie überhaupt von großer Wichtigkeit gewesen. Vor allem waren es die operativen Mißerfolge, die die Aufmerksamkeit auf den Schilddrüsenapparat lenkten; denn früher hielt man die Tetanie für eine „Neurose“. Die Tetanieform, welche nach einer Schilddrüsenoperation eintritt, gibt eine sehr üble Prognose. Die Erscheinungen dieser Tetania strumipriva können die schwersten werden

und führen leider oft zum Tode. Seitdem aber die Chirurgen die Bedeutung und die Topographie der Epithelkörperchen kennen, kommt dieses früher öfter zu beobachtende, postoperative Ereignis seltener vor. Damit ist aber auch der Beweis erbracht, daß die Tetanie mit Epithelkörperchenzerfall zusammenhängen muß. Auch in diesem Zusammenhange muß der Arbeiten *Erdheims* rühmend gedacht werden, indem er eben in Fällen postoperativer Tetanie den unbedingten Beweis erbrachte, daß die Epithelkörperchen mitexstirpiert worden waren. Daß möglicherweise bei sehr schweren Schilddrüsenoperationen die Glandulae parathyreoideae auch durch anderweitige Prozeduren (Quetschung, Blutung, Ligatur, Narbenzwang) geschädigt werden können, ist bei der Kleinheit des Organes nicht zu verwundern. Und so muß es denn als großer Fortschritt der Chirurgie bezeichnet werden, daß die Tetanie als Folgeerscheinung nach Strumektomie nicht mehr so häufig wie früher beobachtet wird (*Boese* und *Lorenz*[27]). Die ersten Erscheinungen einer postoperativen Tetanie können sich schon einige Stunden nach der Operation einstellen, manchmal dagegen können Wochen scheinbarer Gesundheit dazwischen liegen. Als besonders gefährlich müssen Erscheinungen des Laryngospasmus bezeichnet werden. Treten die Krämpfe sehr rasch und stürmisch auf, so ist der Tod fast immer zu befürchten. Bei chronischen Fällen setzen bald trophische Störungen ein; dabei kann es auch zu psychischen Veränderungen kommen (Erregungszustände, Verminderung des Intellekts, Desorientierung, Halluzinationen). Trotzdem kommen aber auch genug Fälle vor, wo sich der scheinbar desolate Zustand bessert und es schließlich nur zur latenten Tetanie kommt; ebenso ist aber auch vollkommene Heilung möglich.

Histologie und pathologische Anatomie.

Der meist umstrittene Punkt in der ganzen Tetaniefrage ist: handelt es sich bei allen eben besprochenen Tetanieformen um eine Erkrankung der Epithelkörperchen, oder ist Tetanie nur ein Symptom, das alle möglichen Ursachen haben kann? denn wäre das letztere der Fall, so müßte sich mit der Zeit die Notwendigkeit ergeben, das Krankheitsbild der Tetanie in mehrere ätiologische Gruppen zu sondern. Die Schwierigkeit, sich unbedingt für die eine oder die andere Möglichkeit zu entscheiden, liegt darin, daß unsere klinischen Betrachtungen nicht immer eine pathologisch-anatomische Kontrolle erfahren können.

Geklärt sind die Verhältnisse für die Tetania strumipriva. Verfolgt man die Geschichte der Tetanie in der Literatur vom Moment der Entdeckung der postoperativen Tetanie an bis zur festgestellten Erkenntnis, daß die Epithelkörperchenschädigung das ausschlaggebende Moment ist, so wird man erst gewahr, auf wie vielen Irrwegen man zunächst wandeln mußte, bis man dahin kam, zu finden, was uns nunmehr als Tatsache bekannt ist. Ich will nur unter anderm daran erinnern, daß die *Billroth*sche Schule der Ansicht war, daß die Schilddrüse eigentlich mit der Tetanie im Zusammenhang stünde. Ihre Befunde standen in geradem Gegensatz zu den Erfahrungen von *Kocher*, der bei seinen Schilddrüsenexstirpationen nur Myxödem, nie aber Krämpfe sah.

Für die Wiener Schule schienen die experimentellen Erfahrungen an Hunden zu sprechen, indem man bei diesen eben nach Schilddrüsenentfernung Tetanie, nie aber Myxödem auftreten sah. *Kocher* stützte sich wiederum auf Befunde bei Schafen und Ziegen, die die Exstirpation vertragen, ohne Tetanie zu bekommen, bald darauf aber in ein Krankheitsbild verfallen, das als Myxödem aufgefaßt werden muß. Diesen Widerspruch konnte man sich lange nicht erklären. Eine neue Richtung wurde erst dann angebahnt, als *Gley* seine Erfahrungen mit den epithelkörperchenberaubten Tieren publiziert hatte (1893), denen aber scheinbar wenig Beachtung geschenkt wurde, denn noch in der ersten Auflage der *Frankl-Hochwart*schen Monographie über die Tetanie (1897) wird darüber nur weniges erwähnt. Es wird gerade nur darauf hingewiesen, daß die Tetanie etwas mit dem Schilddrüsenausfall zu tun haben dürfte. Da war es alsdann *A. Kohn*[39], der auf die entwicklungsgeschichtliche Sonderstellung der Glandulae parathyreoideae hinwies und für sie auch den Namen „Epithelkörperchen" prägte. Damit war eigentlich die ganze Frage in Fluß gebracht. Von klinischer Seite war es *Pineles*[40], der zuerst an die Möglichkeit eines pathogenetischen Zusammenhanges von Epithelkörperchenschädigung und Tetanie dachte. Nichts war naheliegender, als an Verletzungen, eventuell an Mitexstirpation der Epithelkörperchen bei jenen Fällen zu denken, wo es nach Strumektomie zu Tetanie kam. Als Beweis seiner Ansichten brachte *Pineles* folgende Erwägung vor: bei Thyreoaplasie besteht nie Tetanie, wohl aber Myxödem; die Epithelkörperchen sind hier vollkommen erhalten (*Maresch*[54]), während die Schilddrüse bereits angeborenerweise fehlerhaft oder gar nicht angelegt ist. Beim Zungenkropf ergeben sich manchmal Indikationen, ihn, der sich an der Zungenwurzel aus der mittleren Schilddrüsenanlage entwickelt, zu exstirpieren. Die Totalexstirpation führt zu Myxödem, nie aber zu Tetanie. *Pineles* nimmt an, daß dies deshalb geschieht, weil in diesem Fall sich die Epithelkörperchen nicht im Operationsterrain befinden. Schließlich studierte *Pineles* die Operationsmethoden jener Chirurgen, die nach Strumektomie Tetanie als Folgeerscheinung, und jener, die nie Krämpfe, sondern nur Myxödem sahen. Er kommt dabei zu der Überzeugung, daß hauptsächlich jene Chirurgen die Tetanie sehen mußten, die ihrer Methode wegen am ehesten in die Lage kamen, die Epithelkörperchen zu verletzen. Die Ansichten von *Pineles* wurden durch das Resultat der Untersuchungen von *Erdheim* vollständig bestätigt: bleiben die Epithelkörperchen bei der Operation unverletzt, so kommt es zu keiner Tetanie, wohl aber, wenn sie mit herausgenommen oder lädiert wurden. Wenn auch die Methoden der Exstirpation der Thyreoidea einerseits an der Klinik *Billroth,* anderseits an der Klinik *Kocher* differieren, so ist dieser Unterschied doch nicht so groß, um zu erklären, daß *v. Eiselsberg* nach 356 Strumaexstirpationen 16mal ($4^1/_2\%$) und *Kocher* nach 3000 nur 5mal ($^1/_2\%$) Tetanie sah. *Frankl-Hochwart* warf daher die Frage auf, ob hier nicht auch der Genius loci Wien mit eine Rolle spielen dürfte. Auf Grund aller dieser Erfahrungen wird es zeitgemäß erscheinen, statt von einer Tetanie strumipriva von einer Tetania parathyreopriva zu sprechen.

Man hat sich über die Art und Weise, warum und wie es zu den Erscheinungen einer Tetanie nach einer Epithelkörperchenexstirpation kommt, vielfach hypothetisch geäußert. *Vasale* und *Generali*[41] wollen beobachtet haben, daß Tiere, denen bloß die Epithelkörperchen exstirpiert worden sind, viel stürmischer zu grunde gehen, als wenn ihnen auch die Schilddrüse genommen wurde. Sie stellen die Hypothese auf, daß die Schilddrüse und Epithelkörperchen in einem gegenseitigen Verhältnis stehen, so zwar, daß die Thyreoidea Toxine bilde, die von der Parathyreoidea entgiftet werden (*Marinesco*[55]). Die Nachuntersucher, vor allem *Biedl* und *Walbaum*[38], konnten sich von der Richtigkeit der Angaben von *Vasale* und *Generali* nicht überzeugen.

Das Grundprinzip einer anderen Hypothese bildet die Annahme, daß im Organismus ein Gift — das Tetaniegift — sich bildet, das vielleicht von den Epithelkörperchen entgiftet wird. Dafür lassen sich manche Argumente anführen. Franzosen (unter anderm *Laulanié*[68]) fanden bei Tetanie vermehrte Harngiftigkeit; *Pfeiffer* und *Meyer*[43] fanden das Blutserum tetaniekranker Tiere toxischer, was übrigens von *Wiener*[44] bestritten wird; energische Blutenziehung und Infusion von gesundem Blut wirken auf die Tetanie günstig (*Biedl*). Vermehrung von Ammoniak und Carbaminsäure im Harn tetaniekranker Tiere fanden *Carlson* und *Jacobson*[45]; trotzdem ist aber an eine Identität von Ammoniakvergiftung und Tetaniesymptomen nicht zu denken, abgesehen davon, daß die Vermehrung des Harnammoniaks in letzter Zeit wieder bestritten worden ist. *Greenwald*[46] legt großes Gewicht auf eine verminderte Phosphorausscheidung. Es ist jedenfalls mit der Möglichkeit einer Ansammlung intermediärer Produkte bei der Tetanie zu rechnen, wenn auch bis jetzt sichere Anhaltspunkte hierfür nicht gefunden worden sind. Im Anschluß an die Hypothese von *Fuchs* (s. o.) glaubt *Biedl* die Vermutung aufstellen zu können, daß die Base des Histidins vielleicht im Darmkanal entsteht, und daß dann eventuell dieser Körper irgendwelche Beziehungen zu der Tetanie haben könnte.

Wo das Tetaniegift sowohl im menschlichen als auch im tierischen Körper angreift, darüber bestehen bis jetzt auch nur Hypothesen.

Daß es zu einer erhöhten Reizbarkeit sowohl der nervösen Centren als der mit ihnen in Verbindung stehenden Nerven kommt, ist wohl nicht zu leugnen. Den genauen anatomischen Sitz kann man freilich nicht definieren; jedenfalls handelt es sich aber nicht um eine primäre Affektion der Muskeln. Die wenigen klinischen Beobachtungen über den Kalkstoffwechsel bei Tetaniekranken, vor allem aber physiologische Untersuchungen über die Bedeutung der Kationen für die neurogene Erregbarkeit haben stets einen Zusammenhang zwischen Kalkstoffwechsel und Tetanie vermuten lassen. *Jaques Löb*[47] fand, daß Natriummangel die Erregbarkeit der Skeletmuskelnerven zum Schwinden bringt; Natrium wirkt nur dann erregend, wenn Kalkionen in genügender Menge vorhanden sind. Fehlt Kalk, so sind Natriumionen nicht mehr im stande, rhythmische Zuckungen auszulösen; ebenso schadet Kalk im Überschuß. Auf Grund dieser physiologischen Tatsachen haben Pädiater bei der Spasmophilie der Kinder mit der Möglichkeit eines fehlerhaften Salzumsatzes ge-

rechnet (*Thiemich*[48], *Finkelstein*[49]); die einen vermuten zu geringen Kalkgehalt, die anderen beschuldigen wieder eine Kalkvergiftung (*Stölzner*[50]); der Theorie vom Kalkmangel wird entschieden der Vorzug gegeben. Neuerdings kommt auch das Magnesium in Frage, das fast eine ähnliche Wirkung wie der Kalk entfaltet. In diesem Sinne wird vielfach der rein hypothetische Standpunkt vertreten, daß die Funktion der Epithelkörperchen vielleicht darin bestehe, saure intermediäre Produkte unschädlich zu machen; fehlen aber die Epithelkörperchen, so müssen zu gedachtem Zwecke Ca und Magnesium herangezogen werden; der Mangel dieser Elemente soll dann die Tetanie auslösen. *Elias*[51] hat in jüngster Zeit beim Hund eine Steigerung der Erregbarkeit der Nerven und künstliches Facialisphänomen, ebenso ein *Trousseau*sches Phänomen nach Säurevergiftung auslösen können.

Die Pathologen, die mit ihrer Beobachtung, daß bei der postoperativen Tetanie eine Schädigung der Epithelkörperchen vorliegt, das Richtige getroffen haben, waren natürlich bemüht, auch für die anderen Tetanieformen eine Schädigung der Epithelkörperchen in den Mittelpunkt der Ätiologie zu rücken. Die Maternitätstetanie läßt sich, wie bereits erwähnt, durch eine partielle Epithelkörperchenschädigung experimentell erzeugen. *Haberfeld*[52] hat einen hierhergehörigen Fall unter der Anleitung von *Erdheim* anatomisch und histologisch untersucht; in 2 Körperchen waren Narben mit Parenchymschwund und Cystenbildung, im dritten waren Rundzelleninfiltration und im vierten überhaupt keine Epithelzellen mehr zu sehen. Die Möglichkeit eines Hypoparathyreoidismus bei der Maternitätstetanie ist damit sehr wahrscheinlich. Auch für alle Fälle, die in die Gruppe der Tetania gastrica einbezogen werden können, liegen bereits einige diesbezüglich verwertbare Beobachtungen vor. Auch hier ließen sich — cf. *Haberfeld* — zumeist anatomisch nachweisbare Degenerationen resp. Kleinheit der Epithelkörperchen, nachweisen; demgemäß wird man auch hier nur von einem Hypoparathyreoidismus sprechen können (Fig. 31). Die eigentlich auslösende Gelegenheitsursache wird wohl ausschließlich in anderweitigen Organgebieten zu suchen sein. Auch für die Tetanie bei Infektionskrankheiten, speziell bei Tuberkulose, lassen sich einige anatomische Tatsachen beibringen; allerdings sind diese Fälle — *Carnot* und *Delion*[53] und *Möller*[67] — lange nicht so genau untersucht, wie z. B. die von *Haberfeld*. Für die menschliche Tetanie, kombiniert mit Intoxikationen, habe ich keine anatomischen Angaben auffinden können.

Über die Bedeutung der Epithelkörperchen in der Kindertetanie läßt sich auch bereits diskutieren. Der Publikationen von *Erdheim* und *Yanasse*[37] habe ich schon Erwähnung getan; ihnen gegenüber wird aber wiederum von 16 weiteren Tetaniefällen bei Kindern berichtet, bei welchen nur 4mal Blutungen in den Epithelkörperchen vorgefunden wurden; es sind das die Fälle von *Thiemich*, *Reindorf*[56] *Grosser* und *Betke*[57]. Durchmustert man jedoch diese Fälle genauer, so wird man sich sagen müssen, daß die Tetanie nicht in jedem dieser Fälle klinisch in so exakter Weise sichergestellt wurde, wie es an der Wiener Kinderklinik geschehen ist. Übrigens sind in neuester Zeit einige ein-

schlägige Untersuchungen *(Haberfeld)* veröffentlicht worden, die mit jenen *Erdheims* vollkommen übereinstimmen.

Das einzige Nisi, das eigentlich allen Fällen von Tetanie entgegengehalten werden muß, die man als anatomisch erwiesene Fälle von Hypoparathyreoi-

Fig. 31.



Die Schattenbilder stellen die größten Querschnitte von Epithelkörperchen bei ca. 8facher Vergrößerung dar. *a* Durchschnittliche Größe von normalen Epithelkörperchen von Kindern (bis 1 Jahr); *b* durchschnittliche Größe von normalen Epithelkörperchen beim Erwachsenen; *c* Epithelkörperchen von einem 5 Monate alten Kind: die linken haben normale Größe, die rechten sind bedeutend kleiner (als Folge von Blutungen); *d* „hypoplastische" Epithelkörperchen von Kindern mit Lues hereditaria (4–6 Wochen alt); *e* „hypoplastische" Epithelkörperchen eines 26jährigen Erwachsenen mit Tetanie. (Nach *Haberfeld*.)

dismus angesprochen hat, ist die Tatsche, daß ähnliche Veränderungen in den Epithelkörperchen, wie man sie als Beweis für die klinisch nachgewiesene Tetanie erachtete, sich auch bei Individuen vorfinden können, die in vivo nicht die geringsten Zeichen einer Tetanie dargeboten hatten. *Erdheim* selbst hat darauf hingewiesen, wie häufig bei Neugeborenen auch ohne Tetanie Blutungen in den Glandulis parathyreoideis zu finden sind. Man wird sich daher

in vielen Fällen doch mit der Annahme funktioneller Störungen, die sich histologisch bis jetzt vielleicht noch nicht fassen lassen, bescheiden müssen.

Einen wunden Punkt in der ganzen Frage des Zusammenhanges zwischen Tetanie und Erkrankung der Epithelkörperchen bildet die „Schustertetanie". Anatomische Unterlagen fehlen. Ferner ist es schwer zu fassen, warum die Epithelkörperchen gerade nur im Frühjahr gewissermaßen insuffizient sein sollen. Dies und ähnliche Überlegungen waren der Grund, warum *Fuchs* auf die Theorie einer chronischen Secalevergiftung verfiel. Abgesehen von der Angreifbarkeit seiner statistischen Argumente sind doch auch die bis jetzt vorliegenden Tatsachen nicht reif genug, sich für diese Form der Ätiologie zu entscheiden. Denn füttert man Katzen — also für die Tetanie sehr empfängliche Tiere — lange Zeit hindurch mit Secale, so kommt es nie, trotz fortgesetzter Zufuhr, zu einem der parathyreopriven Tetanie ähnlichen Krankheitsbild. Jedenfalls sieht man, daß die experimentelle Pathologie und die pathologische Anatomie auf diesem dunklen Gebiet der „Tetanie" noch viel zu leisten haben. Ich fürchte fast, daß wir uns bei der Tetanie in einer ähnlichen Schwierigkeit befinden, wie z. B. beim Symptom Glykosurie. Solange man nicht mehr wußte, als daß nach Pankreasexstirpation Zucker im Harn auftritt, glaubte man alle Glykosurien durch Pankreasschädigungen erklären zu können; derzeit ist dieser einseitige Standpunkt längst überholt. Möglich, daß es sich beim Symptom Tetanie ähnlich verhält.

Auf das Kapitel Wechselbeziehungen zwischen Epithelkörperchenfunktion und der der anderen Drüsen mit innerer Sekretion will ich hier nicht weiter eingehen, weil klinisch verwendbare Tatsachen in noch zu geringer Menge gezeitigt wurden. Auf die Annahme einer gegenseitigen, hemmenden Beeinflussung zwischen Schilddrüse und Epithelkörperchen haben wir schon hingewiesen.

Diagnose und Differentialdiagnose.

Die sichersten Symptome, die bei der Diagnose Tetanie leiten müssen, sind: hochgradige, mechanische Übererregbarkeit der motorischen Nerven, vor allem das Facialisphänomen und die gesteigerte elektrische Erregbarkeit mit niedrigen Werten für die Kathodenschließungszuckung. Mehr in den Hintergrund treten die anamnestischen Angaben, wie: Krämpfe, Parästhesien. Auch auf das Symptom: trophische Störungen allein wird man nicht allzuviel geben können. Selbst das *Trousseau*sche Symptom, wenn es uns nur als solches begegnet, muß sehr vorsichtig beurteilt werden; Ähnliches gilt, wenn mechanische oder elektrische Übererregbarkeit nicht genug deutlich ausgesprochen ist. Man wird sich da vorsichtigerweise nur mit einer Wahrscheinlichkeitsdiagnose begnügen müssen Der Rat *Chvosteks*, in solchen zweifelhaften Fällen die Symptome durch eine Injektion Alttuberkulin eventuell zu steigern, wird sicherlich zu berücksichtigen sein.

Differentiell kommt der Tetanus in Betracht, wo vorwiegend die Knie- und Nackenmuskeln beteiligt sind; es wird da auch nur dann die Gefahr einer

Verwechslung vorliegen, wenn die Tetanie eine so schwere ist, daß sie den ganzen Körper in Mitleidenschaft zieht. Weitere Kriterien sind: bei Tetanus bleibt fast immer die Hand frei, es besteht kein Trousseau, keine mechanische und elektrische Übererregbarkeit. In Wien wird man eher als anderswo auf differentielle Schwierigkeiten stoßen; doch, um ihnen zu entgehen, wird man hier unter anderm auch mit der Jahreszeit diagnostisch rechnen müssen.

Schwierigkeiten kann auch die Hysterie bereiten, ganz abgesehen davon, daß es auch Kombinationen von Hysterie und Tetanie gibt. Die Wahrnehmung, daß bei sonst leichten Symptomen sofort nach Anlegen der Binde das *Trousseau*sche Symptom ausbricht, wird immer mit Vorsicht zu beurteilen sein. Die Schusterbuben, die ungern aus dem Spital in die Arbeit zurückkehren, behalten das *Trousseau*sche Symptom auch noch, wenn alle anderen Erscheinungen schon längst geschwunden sind. Das *Chvostek*sche und das *Erb*sche Phänomen fehlen bei Hysterie fast immer.

Bei Verdacht auf Epilepsie ist auf das Verhalten des Bewußtseins, außerdem auf Verletzungen (Zungenbiß), Blasen- und Mastdarminkontinenz und postepileptische Verworrenheit zu achten. Aber auch hier gibt es Kombinationen, die in einer Stadt, wo Tetanie herrscht, häufiger zu sehen sind als anderswo.

Frankl-Hochwart spricht von einem tetanoiden Symptomenkomplex: es gibt nämlich Individuen, die nur über Parästhesien klagen; untersucht man genauer, so findet man bei ihnen das *Chvostek*sche und *Erb*sche Phänomen, das *Trousseau*sche fehlt. Gerade in Jahren, wo Tetanie sehr häufig auftrat, hat *Frankl-Hochwart* diesen tetanoiden Symptomenkomplex oft beobachten können. Andere Autoren sprechen da von „formes frustes". Scheinbar handelt es sich in solchen Fällen um latente oder nur geringgradige Tetanie.

Verlauf und Diagnose.

In bezug auf Verlauf und Prognose der Tetanie müssen die verschiedenen Formen der Tetanie getrennt betrachtet werden.

1. Die idiopathische oder Arbeitertetanie. Ein Todesfall ist bei dieser Form, soweit man die Literatur überblickt, überhaupt nicht vorgekommen. Rechnet man jedoch manche Fälle der Maternitätstetanien hierher, so kommt man eben dann und wann — wie bereits erwähnt — dazu, Fälle von Tetanie anatomisch zu untersuchen. Der Verlauf der Arbeitertetanie ist meist der, daß die Krampfanfälle durch längere Zeit — Tage und Wochen — bestehen, sich dann immer mehr abschwächen, eventuell in ein Latenzstadium übergehen, um nach geraumer Zeit (Wochen, Monaten) scheinbar gänzlich zu schwinden. Man könnte von einer Heilung sprechen, wenn man nicht immer wieder mit Rezidiven rechnen müßte, die sich im folgenden, eventuell erst in den zweitnächsten Jahren einstellen. Ebenso wie es Fälle gibt, bei denen eine Krampfattacke vereinzelt bleibt, kennt man Patienten, die jahraus, jahrein zur „Tetaniezeit" mit ihren gleichen Beschwerden das Krankenhaus aufsuchen. Von vielen Fällen hören wir später nichts mehr, weil die Patienten ihrem sich alljährlich einstellenden Leiden nicht mehr allzu großes Gewicht beilegen.

2. Nach manchen „ausgeheilten“ Kindertetanien bleibt den betreffenden Individuen eine Neigung, zu gewissen Gelegenheitszeiten wiederum Krämpfe zu bekommen. Aus solchen Patienten rekrutieren sich viele Fälle von Maternitätstetanien und Tetanien im Anschluß an Infektionen. In der Zeit zwischen den Attacken können sich die Individuen vollkommen gesund fühlen und nicht die geringsten subjektiven und objektiven Zeichen darbieten. Doch nicht alle solche Individuen sind gleich daran, da manche von ihnen bei gewissen Bewegungen „Ziehen“ — Parästhesien, selbst flüchtige Krämpfe, empfinden können; meist ist dabei auch ein oder das andere latente Tetaniesymptom vorhanden. Solche Fälle führen langsam zu der chronisch rezidivierenden oder, wie *Frankl-Hochwart* richtig sagt, zur chronisch exacerbierenden Tetanie. Er berichtet von einem Fall, den er 20 Jahre verfolgen konnte. Chronische und ebenso auch sehr schwere Tetanie kann zu Siechtum führen, trophische Störungen fehlen fast nie. Kaum je arten in dieses Stadium die Arbeitertetanien aus; es gilt dies eher

3. für die postoperativen Fälle von Tetanie, deren Prognose meist von der Qualität der ersten Symptome abhängt. Je stürmischer und rascher sie verlaufen, desto ungünstiger ist der Fall. Aber auch die anfänglich milden Formen können sich mit der Zeit als trügerisch erweisen, zumal dann, wenn der postoperative Wundverlauf kein idealer ist, oder wenn die Wunde zu starker Sekretion oder gar Eiterung neigt. In solchen Fällen muß man mit der Prognose sehr vorsichtig sein. Heilen die Wunden solcher Individuen aus, so ist bei einer eventuellen Geburt oder Infektionskrankheit der Operierten immer wieder mit einer komplizierenden Tetanie zu rechnen. Manchmal sieht man auch, daß die ersten Geburten nach der Operation glatt verlaufen und die Tetanie erst anläßlich eines weiteren Partus auftritt.

4. Was den Verlauf der Kindertetanie anbelangt, so kann ich mich da auf eine Statistik von *Potpeschnigg* beziehen. Von 109 Fällen starben 23% während des ersten Spitalaufenthaltes. Von den übrigen waren in der Zeit der Nachuntersuchung wegen Rezidive bereits 19 gestorben; untersucht wurden nur 24 Kinder; geheilt wurden davon nur 5; 4 zeigten chronische Tetanie, die übrigen behielten schwere allgemeine Störungen (Intelligenzdefekte, körperliche Unterentwicklung etc.). Nach der Statistik von *Frankl-Hochwart* kamen von 160 Fällen nur 55 zur Revision, d. h. ließen sich noch eruieren; davon waren 11 in relativ jungen Jahren gestorben, 7 litten noch unter Tetanie, 19 zeigten tetanoide Symptome, 6 befanden sich trotz relativer Jugend in einem Siechtum, das etwas an Myxödem erinnerte, und nur der Rest (12) war gesund. Man kann also eigentlich sagen, vier Fünftel waren dauernd leidend geblieben. Schließlich sei noch eine Statistik von *Phleps* erwähnt, laut deren von 103 Fällen 39 mit Sicherheit, 14 mit Wahrscheinlichkeit schon in den ersten 2 Lebensjahren mit Tetanie behaftet waren. Von diesen 53 Fällen blieben späterhin nur 5 frei von jeglichen Symptomen; das Durchschnittsalter der Untersuchten betrug 25 Jahre. Katarakt war in 66 von den 103 Fällen gesehen worden, Epilepsie in 17, Schmelzdefekte an den Zähnen in 53 Fällen.

Jedenfalls ergibt sich aus dem Voranstehenden, daß man mit der allgemein verbreiteten Ansicht, die Tetanie sei eine harmlose Erkrankung, brechen muß, denn die Aussicht auf eine wirkliche Heilung ist eine auffallend geringe; nur die Prognose quoad vitam scheint eine etwas günstigere zu sein.

Therapie.

Bei den leichteren Formen der Tetanie ist meistens eine spezielle Therapie nicht notwendig; sobald dergleichen jugendliche Tetaniekranke in bessere hygienische Verhältnisse kommen, schwinden die akuten Symptome zusehends von selbst. In schweren Fällen kommen Sedativa in Betracht: Veronal, Brom, Chlorhydrat. Seit *Mac Callum*[60] wird auf die Darreichung von Calcium großer Wert gelegt; man gibt es als Calcium lacticum oder aceticum per os (grammweise) oder per Klysma (10%) oder auch subcutan (5%). Die Anschauungen über die günstige Wirkung des Calciums sind sehr geteilt; manche stellen jeglichen therapeutischen Erfolg in Abrede. Auch experimentell sieht man bei schweren Krämpfen nur einen ganz vorübergehenden Erfolg; die Tiere sterben sonst ebenso rasch wie ohne Kalk. Über sehr günstige Erfolge berichtet *Curschmann*[61]. Hydratische Prozeduren werden sehr angenehm empfunden.

Wirklich therapeutische Maßnahmen erfordert die Kinder-, Maternitäts- und gastrische Tetanie. Bei Kindern ist der Laryngospasmus das gefährlichste Symptom und erfordert unbedingt eine Therapie. Leider sind der sicheren Heilfaktoren nur sehr wenige. Am ehesten erzielt man hier noch einen Erfolg mit diuretischer Behandlung. Dies des weiteren auseinander zu setzen, würde zu weit führen, da es sich doch nur um eine ausschließlich pädiatrische Frage handelt. Bei der Magentetanie ist das Hauptaugenmerk auf die Grundkrankheit zu richten, im akuten Anfall kann die Magenspülung momentanen Erfolg haben. Wiederholen sich die Anfälle und ist dem Grundleiden durch interne Behandlung nicht beizukommen, so ist ein chirurgischer Eingriff unbedingt ratsam. Hier spielt die Gastroenterostomie die Hauptrolle. Bei der Graviditätstetanie kommen allgemeine Fragen in Betracht. Die Einleitung einer Frühgeburt, resp. Beschleunigung derselben kann den Anfall verbessern, muß es aber nicht. Eine tetanieerkrankte Mutter soll ihr Kind nie selbst stillen.

Die glänzenden Erfolge, die die Organotherapie bei Schilddrüsenmangel erzielt hatte, waren natürlich ein Ansporn, ähnliches auch bei der Tetanie zu versuchen (*Pineles*[58]). In der Zeit, als man die Bedeutung der Epithelkörperchen noch nicht kannte und betreffs der Entstehung der Tetanie ebenfalls die Schilddrüse in Betracht zog, wurde Thyreoidea gereicht. Die Ergebnisse waren sehr verschieden; manche berichteten über sehr gute Erfolge, andere leugneten jeglichen günstigen Einfluß. *Vasale* stellte aus Ochsenepithelkörperchen ein Parathyreoidin dar und empfahl dasselbe bei Tetanie. Die meisten Kliniker, die dieses Präparat anwendeten, leugneten jeglichen positiven Erfolg; speziell bei der postoperativen Form der Tetanie sah man sehr wenig Gutes. In jüngster Zeit wurde von *Berkeley* und *Beebe*[62] eine wirksame Substanz aus Epithelkörperchen dargestellt. Bis jetzt hört man nur von Erfolgen bei experimen-

teller Tetanie; über die klinische Bedeutung dieses Präparates ist nichts Sicheres zu erfahren. Die Mißerfolge der medizinischen Zufuhr von Epithelkörperchensubstanz ließen an die Möglichkeit denken, Transplantation von Epithelkörperchen zu versuchen. Beim Tier sind sichere Erfolge erzielt worden, so daß manche Pathologen direkt von Heilung sprachen. *Christiani*[63] konnte sich davon überzeugen, daß noch nach 5 Jahren ein transplantiertes Epithelkörperchen histologisch geblieben ist. *Eiselsberg*[64] war der erste, der Transplantationen der Epithelkörperchen bei der postoperativen, menschlichen Tetanie versuchte, u. zw. mit Erfolg. Die Resultate sind so ermutigend, daß mit dieser Heilmethode weitere Erfahrungen angestrebt werden müssen. Zur Transplantation eignen sich artfremde Epithelkörperchen nicht. *Pool*[65] verwendete die Organe von eben verstorbenen Individuen. Über Dauerresultate ist wegen der Jugend der Methode noch nichts auszusagen. Homoeotransplantationen geben ungünstige Resultate. Auch bei einer spontan entstandenen schweren Tetanie wurde eine Transplantation versucht (*Krabbel*[66]). Nachdem auch hier ein guter Erfolg zu verzeichnen war, so könnte damit ein — vielleicht der einzige — Beweis gegeben sein, daß auch bei der idiopathischen Tetanie die Epithelkörpercheninsuffizienz eine wichtige Rolle beanspruchen dürfte. Jedenfalls kommt man zu dem Schluß, daß die Epithelkörperchenimplantation derzeit als das rationellste Heilverfahren bei der Tetanie anerkannt zu werden verdient.

Literatur: [1] *Steinheim*, Zwei seltene Formen von hitzigem Rheumatismus. **1830.** — [2] *Trousseau*, Über Krämpfe kleiner Kinder. J. f. Kind. **1848**, 11, S. 233; Med. Kl. des Hotel Dieu, 1868, 2. — [3] *Kußmaul*, Über rheumatischen Tetanus. Berl. kl. Woch. **1871**, **1872**, Nr. 37. — [4] *Erb*, Zur Lehre von der Tetanie. A. f. Psych. **1874**, S. 271. — [5] *Schulze*, Über Tetanie. Berl. kl. Woch. **1874**, S. 85; D. med. Woch. **1882**, S. 276; Berl. kl. Woch. **1897**, Nr. 9. — [6] *Chvostek d. Ä.*, Beiträge zur Tetanie. Wr. med. Pr. **1876**, S. 1201; **1878**, S. 821; 1879, S. 1201. — [7] *Frankl-Hochwart*, Die Tetanie, Nothnagels spez. Path. u. Ther. **1907.** — [8] *Sandström*, ref. Schmidts Jahrb. **1880**, S. 187. — [9] *Gley*, Des effets de l'exstirpation des glandules parathyroides. Cpt. r. soc. biol. **1897**, S. 18 u. 46. — [10] *Wölfler*, Chirurgische Behandlung des Kropfes. Berlin **1891** u. **1892.** — [11] *N. Weiß*, Über Tetanie. Volkmanns B. 1881, Nr. 189, Wr. med. Pr. **1883**, S. 737. — [12] *Kocher*, Kropfexstirpationen und ihre Folgen. A. f. kl. Chir. 29, S. 302. — [13] *Erdheim*, Zieglers B. **1903**, 33, S. 158; Zt. f. Heilk. 1904, 25; Wr. kl. Woch. **1906**, S. 716; Frkft. Zt. f. Path. **1911**, 7, S. 175, 238 u. 295. — [14] *Schlesinger*, Das Beinphänomen. Wr. kl. Woch. **1910**, S. 315. — [15] *Escherich*, Tetanie der Kinder. Nothnagels spez. Path. u. Ther. **1909.** — [16] *Hoffmann*, Lehre von der Tetanie. Virchows A. **1888**, 43, S. 53. — [17] *Phleps*, Die Tetanie. Handb. d. Neur. IV, S. 159. — [18] *Falta*, Die Blutdrüsen. Berlin **1913.** — [19] *Fleischmann*, Ursachen des angeborenen Schmelzdefektes. Wr. kl. Woch. **1907**, S. 1455. — [20] *Fuchs*, Analogien im Krankheitsbild des Ergotismus und der Tetanie. Jahrb. f. Psych. **1911**, 32, S. 447. — [21] *Falta* u. *Kahn*, Klinische Studien über Tetanie. Zt. f. kl. Med. **1911**, 74, S. 108. — [22] *Biedl*, Innere Sekretion. **1913**, I. — [23] *Mac Carrison*, Endemic tetany in the Gilgit valley. Lanc. 30. Juni **1911.** — [24] *Fleiner*, Tetania gastrica. M. med. Woch. **1903**, Nr. 10 u. 11. — [25] *Aran*, Note sur une epidemie de contracture essentielle. Union med. **1855**, Nr. 85. — [26] *Chvostek jun.*, Beiträge zur Lehre von der Tetanie. Wr. kl. Woch. **1907**, S. 487, 625 u. 787. — [27] *Boese* u. *Lorenz*, Kropf, Kropfoperation und Tetanie. Wr. kl. Woch. **1909**, Nr. 38. — [28] *Iselin*, Wachstumshemmung infolge Parathyreoidektomie. D. Z. f. Chir. **1908**, 93. — [29] *Rudinger*, Physiologie und Pathologie der Epithelkörperchen. Erg. d. inn. Med. **1908**, 2, S. 220. — [30] *Eiselsberg*, Epithelkörperchen-Transplantationen. Verh. d. D. Ges. f. Chir.

1908. — [31] *Meinert*, Tetanie in der Schwangerschaft. A. f. Gyn. **1898**, 55, S. 446. — [32] *Adler* u. *Thaler*, Über Schwangerschaftstetanie. Wr. kl. Woch. **1906**, S. 779. — [33] *v. Wagner*, Endemischer und sporadischer Kretinismus. Wr. kl. Woch. **1900**. — [34] *Ganghofer*, Plötzliche Todesfälle im Kindesalter, Verh. D. Naturf. **1902**. — [35] *Potpeschnigg*, Zur Kenntnis der kindlichen Krämpfe. A. f. Kind. 47, H. 4—5. — [36] *Moll*, Experimentelle Spasmophilie, Verh. d. Ges. f. Kind. Wien **1913**, XXX. — [37] *Erdheim* u. *Yanasse*, Epithelkörperchenbefunde bei galvanischer Übererregbarkeit. Wr. kl. Woch. **1907**, Nr. 37. — [38] *Walbaum*, Über die Bedeutung der Epithelkörperchen. Mitt. a. d. Gr. **1903**, 12, S. 208. — [39] *Kohn*, Epithelkörperchen. Erg. d. Anat. **1899**, 9, S. 194. — [40] *Pineles*, Mitt. a. d. Gr. **1904**, 14, S. 120; Jahrb. f. Kind. **1907**, 65; Wr. kl. Woch. **1906**; A. f. kl. Med. **1906**, 85, S. 491. — [41] *Vasale* u. *Generali*, Suggli effeti dell'estirpatione delle glandiole paratiroid. A. ital. biol. **1896**, 25 u. 26. — [42] *Kunn*, Augenmuskelkrämpfe bei Tetanie. D. med. Woch. **1897**, Nr. 26. — [43] *Pfeiffer* u. *Meyer*, Epithelkörperchenfunktion. Mitt. a. d. Gr. **1907**, 18, S. 377. — [44] *Wiener*, Funktion der Epithelkörperchen. Pflügers A. **1910**, 136, S. 107. — [45] *Carlson* u. *Jacobson*, Furthers studies on the nature of parathyreoid tetany. Am. j. of phys. **1911**, 28, S. 133. — [46] *Greenwald*, Effect of parathyroidectomy upon metabolismen. Am. j. of. phys. **1911**, 28, Nr. 2. — [47] *Löb Jacques*, Über das Wesen der formativen Reizung. Wr. kl. Woch. **1910**, S. 943. — [48] *Thiemich*, Tetanie und tetanoide Zustände Jahrb. f. Kind. **1900**, 51. — [49] *Finkelstein*, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. **1905**, I, S. 207. — [50] *Stölzner*, Kindertetanie als Calciumvergiftung. Jahrb. f. Kind. **1906**, 63, 64, S. 482. — [51] *Elias*, Säure- und Kohlenhydratstoffwechsel. Biochem. Zt. **1913**, 48, S. 120. — [52] *Haberfeld*, Epithelkörperchen bei Tetanie. Virchows A. **1911**, 203, S. 282. — [53] *Carnot* u. *Delion*, Parathyreoidic tuberculeuse. Cpt. r. soc. biol. **1905**, II, 57, S. 321. — [54] *Maresch*, Congenitaler Defekt der Schilddrüse. Zt. f. Heilk. **1898**. — [55] *Marinesco*, Tetanie d'origine parathyroidienne. Sem. med. **1905**, S. 289. — [56] *Reindorf*, Tetanie. Berl. päd. Ges. 30. Mai **1910**. — [57] *Grosser* u. *Betke*, Epithelkörperchenuntersuchungen bei Tetania infantum. Zt. f. Kind. **1911**, 1, S. 458. — [58] *Pineles*, Behandl. der Tetanie mit Epithelkörperchenpräparaten. Obersteiner Festschrift. **1907**. — [59] *Wirth*, Phosphorvergiftung und Tetanie. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. Wien, 25. Juni **1908**. — [60] *Mac Callum*, On the relation of the parathyreoid to calcium metabolism. Bull. of the John Hopkins Hosp. **1908**, 19, S. 91. — [61] *Curschmann*, Über einige ungewöhnliche Ursachen der Tetanie. D. Z. f. Nerv. **1910**, 39, S. 36. — [62] *Berkeley* u. *Beebe*, A contribution to the physiology and chemistry of the parathyreoid gland. J. med. res. 2. Februar **1909**. — [63] *Christiani*, De la nature des glandes parathyreoidiennes. Cpt. r. soc. biol. **1897**, S. 885. — [64] *Eiselsberg*, Tetanie im Anschluß an Kropfoperationen. Wr. kl. Woch. **1890**. — [65] *Pool*, Tetany parathyreoipriva. Ann. of surg. 6. Oktober **1907**. — [66] *Krabbel*, Zur Behandlung der Tetania parathyreopriva. B. z. kl. Chir. **1911**, 72, S. 505. — [67] *Möller*, Zur Lehre der Epithelkörperchen, Korr. f. Schw. Ä. **1911**, Nr. 16 u. 17. — [68] *Laulanié*, Determination du rôle des corps thyreoides. Cpt. r. de biol. **1891**, 43, S. 307.

Akromegalie und Gigantismus.

Von Dr. **Georg Peritz**, Berlin.

(Mit 62 Textabbildungen und 1 schwarzen und 1 farbigen Tafel.)

Geschichtliches. Seitdem im Jahre 1897 *Sternberg*[1] die Akromegalie in einer umfassenden Monographie im *Nothnagel*schen Handbuch beschrieben hat, sind eine ganze Anzahl Tatsachen hinzugekommen, die für das Verständnis der Akromegalie, ihren Zusammenhang mit der Hypophyse und ihre Verwandtschaft mit dem Gigantismus von Wichtigkeit sind. *Sternberg* hat eine Darstellung der Geschichte der Akromegalie bis zum Jahre 1897 gegeben. Ich verweise auf sie. Es ist eine bekannte Tatsache, daß *Marie*[2] dieses Krankheitsbild zuerst in seiner wirklichen Form im Jahre 1886 beschrieben und auch schon seinen Zusammenhang mit der Hypophyse festgestellt hat. *Sternberg* bezeichnet ein im Schlosse Ambraß in Tirol aufbewahrtes Porträt eines Riesen aus dem Jahre 1553 als das älteste bis jetzt bekannte Dokument über die Akromegalie. Hat sich die ältere Literatur mehr um die Schilderung der Akromegalie selbst bekümmert, so ist in den letzten 15 Jahren mehr die Frage studiert worden, welchen Einfluß die Hypophyse auf die Entstehung der Akromegalie ausübt. Weiter hat dann *Fröhlich*[3] im Jahre 1901 gezeigt, daß als Folge von Hypophysentumoren ein Krankheitsbild entsteht, das heute allgemein als hypophysäre Adipositas bekannt ist. Man hat erkannt, daß diese hypophysäre Adipositas sich mit der Akromegalie kombinieren kann. Dadurch hat das Krankheitsbild eine Erweiterung erfahren. Endlich haben die Franzosen, vor allen Dingen *Brissaud* und *Meige*[4], *Launois* u. *Roy*[5] und *Marie*[6] die enge Verwandtschaft zwischen dem Gigantismus und der Akromegalie, die *Sternberg* nicht anerkennen will, nachgewiesen. So sagt *Marie*, daß man umsomehr akromegale Riesen antrifft, je mehr Riesen man untersucht, und *Launois* und *Roy* stellen den Satz auf, daß alle Riesen, wenn sie auch im Augenblick der Untersuchung noch nicht akromegal sind, so doch stets disponiert sind, es zu werden.

Das Interesse, das *Marie* durch seine Befunde von Hypophysentumoren bei der Akromegalie geweckt hatte, hat zu dem eingehendsten Studium der Fälle geführt, ob sich stets eine Hypophysengeschwulst bei der Akromegalie vorfindet. Es sind eine Anzahl Fälle mitgeteilt worden, bei denen ein solcher Tumor fehlte, und *Petrén*[7] hat in letzter Zeit sich dahin geäußert, daß ganz sichere Fälle von Akromegalie ohne Veränderung der Hypophysis vorkommen. Weiter hat dann aber *Erdheim*[8] gezeigt, daß es Fälle von Akromegalie gibt mit normaler Hypophyse, während dagegen in der Keilbeinhöhle sich ein

Tumor vorfand, der von der Hypophyse unabhängig ist, der sich aber als ein Hypophysenadenom erwies. *Erdheim* sowohl wie andere konnten zeigen, daß sich als konstanter Befund am Rachendach eine Hypophysenanlage findet, welche genau denselben Bau wie der Hypophysenvorderlappen hat. Endlich besteht zwischen Mundbucht und Hypophyse ein Verbindungskanal, der Canalis craniopharyngeus, in dessen ganzem Verlauf man versprengte Keime von Hypophysengewebe feststellen konnte. Solche abgesprengten Keime von Hypophysengewebe können uns bei den entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen von Mundbucht und Hypophysenvorderlappen nicht wunder nehmen. *Erdheim* forderte daher, daß in den Fällen, in welchen eine Geschwulst der Hypophyse nicht zu beachten war, festzustellen sei, ob Rachendach oder Keilbeinhöhle frei von einem Tumor sei.

Über die Natur der Hypophysengeschwulst ist dann lange Zeit gestritten worden. Anfangs wurde die Geschwulst als bösartig, als sarkomatös angesehen. Bekanntlich hat *Marie* auf Grund dieser Befunde die Theorie aufgestellt, daß es sich bei der Akromegalie um einen Hypopituitarismus handelt. Es ist das Verdienst von *Benda*[9], nachgewiesen zu haben, daß die Bestandteile der Hypophysentumoren, die sich bei der Akromegalie vorfinden, denen des normalen Vorderlappengewebes entsprechen, daß die eosinophilen Zellen des Vorderlappens gewuchert sind und daß die Geschwulst als ein Adenom anzusehen ist. Allerdings kommt es unter Umständen zu einer sarkomatösen Entartung der anfangs gutartigen adenomatösen Geschwulst. Auf Grund dieser Befunde hat dann *Benda* ebenso wie *Tamburini*[10] und *Massolongo*[11] die Theorie vertreten, daß es sich bei der Akromegalie um einen Hyperpituitarismus handelt. Es dürfen in dieser geschichtlichen Darstellung die experimentellen Resultate der letzten Jahre nicht übergangen werden. Hier hat *Cushing*[12] zuerst und dann *Aschner*[13] gezeigt, daß bei jungen Hunden durch Entfernung der Hypophyse ein Zwergwuchs resultiert, der sich mit einer enormen Fett entwicklung vergesellschaftet. Es beweist das, in welchem engen Zusammenhang die Hypophyse zum Wachstum steht. Eine zweite Tatsache geht aber aus diesen Versuchen auch hervor, daß der Mangel der Hypophysensekrete zu einer schweren allgemeinen Adipositas führt; damit ist auch die Beobachtung *Fröhlichs* von Fällen von Fettsucht, die auf eine Erkrankung der Hypophyse zurückzuführen ist, experimentell bestätigt. *Erdheim* suchte zu erweisen, daß diese Form der Fettsucht nicht in Beziehung zu setzen sei zur Erkrankung der Hypophyse, sondern daß durch den Tumor basale Teile des Gehirns gedrückt würden, welche für die Entstehung der Fettsucht in Betracht kommen. *Fischer*[14] dagegen hat in seiner umfassenden Monographie gezeigt, daß die Ausschaltung des Hinterlappens der Hypophyse die Entstehung der hypophysären Adipositas bewirkte. Es erklären sich die Fälle von Akromegalie, die sich mit Adipositas kombinieren, dann in der Weise, daß der Tumor des Vorderlappens mechanisch den Hinterlappen vernichtet, und daß diese Kompression und Ausschaltung des Hinterlappens die hypophysäre Adipositas bedingt; *Peritz*[15] glaubt dagegen, daß hier nicht nur mechanische, sondern hauptsächlich

chemische Beziehungen zwischen Vorderlappen einerseits und Zwischenschicht und Hinterlappen anderseits sich geltend machen.

Auch die interessante Kombination eines Diabetes insipidus mit der Akromegalie ist in letzter Zeit durch die experimentellen Untersuchungen von *Schäfer*[16] im Sinne einer Hypophysenerkrankung der Beantwortung näher gebracht worden, dabei handelt es sich, wie *von den Velden*[16a], *Römer*[16b] und *Farmi* zeigen, um den Ausfall eines von der Pars intermedia gelieferten Sekretes. *Frank*[17] hat dann auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse das klinische Material zusammengestellt, welches beim Diabetes insipidus eine Hypophysenerkrankung beweisen soll. Auch die Kombination der Akromegalie mit einer Glykosurie oder mit einem Diabetes mellitus weist nach den experimentellen Ergebnissen von *Cushing*[18] auf die Hypophyse hin. Er hat bei hypophysipriven Tieren eine Hyperglykämie beobachtet, die nach seinen Untersuchungen als Folge eines Mangels von Hinterlappensubstanz anzusehen ist.

I. Symptomatologie.

Marie hat den Namen Akromegalie gewählt als Kennzeichen dafür, daß es sich um eine Erkrankung handelt, bei der die Endteile oder, wie *Reckling-*

Fig. 32.



Fig. 33.



hausen sagt, die gipfelnden Teile vergrößert sind. Auf den ersten Blick handelt es sich also um eine formale Erkrankung. Es ist aber nach unserer heutigen Erfahrung die Annahme einer rein formalen Erkrankung nicht zutreffend. Der Rahmen ist zu eng, denn wir wissen jetzt, daß neben dieser Veränderung der äußeren Form, die ja allerdings das Auffallendste ist, auch eine Veränderung des Stoffwechsels auftritt und daß ferner in einer großen Anzahl der

Fig. 34.



Fälle eine Größenzunahme der inneren Organe stattfindet. Es kommt dazu, daß in einer weiteren Anzahl der Fälle neben der Akromegalie eine Fettsucht besteht, so daß man also bei unserem Krankheitsbild von einer schweren allgemeinen Ernährungsstörung sprechen muß.

Das äußere Bild, welches ein Akromegaler bietet (Fig. 32—34), ist außerordentlich auffallend und kann in den ausgesprochenen Fällen kaum übersehen werden. Die markantesten Veränderungen betreffen das Gesicht, die Hände und die Füße. Im Gesicht tritt eine Vergrößerung der Nase, der Ohren, des Unterkiefers, der Zunge und der Jochbeine auf. Die Hände vergrößern sich, u. zw.

unterscheidet *Marie* 2 Formen: die, bei der sich die Hand in die Länge vergrößert und diejenige, bei der sie sich verbreitert und tatzenförmig wird. Eine ähnliche Veränderung erfahren auch die Füße. Dazu gesellt sich in den meisten Fällen eine Kyphoskoliose. Endlich tritt im Laufe der Krankheit eine Genitalatrophie auf.

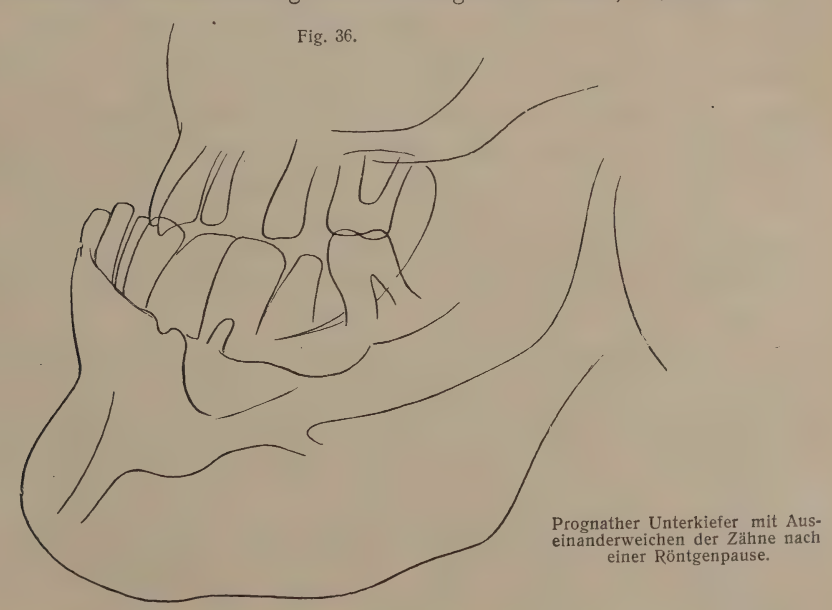
Fig. 35.



Makroglossie.

Neben diesen Erscheinungen bilden sich in sehr vielen Fällen cerebrale Symptome aus, die auf eine Gehirngeschwulst hinweisen: Kopfschmerzen und Erblindung. Es muß aber hier schon betont werden, daß durchaus nicht in allen Fällen, selbst da, wo die Röntgenuntersuchung eine Erweiterung der Sella turcica zeigt, derartige cerebrale Symptome vorhanden sind. Die Erörterung dieser Frage soll bei der genaueren Besprechung der einzelnen Symptome geschehen. Die Akromegalen sind meist Menschen, die schon vor Ausbruch der Krankheit größer als der Durchschnitt sind. Ihre hauptsächlichsten Klagen sind, falls nicht die Kopfschmerzen und die zunehmende Erblindung im Vordergrund stehen, Schmerzen im Rücken und den Gliedern, manchmal lancierenden Charakters, und eine abnorme Muskelschwäche.

Fig. 36.



Prognather Unterkiefer mit Auseinanderweichen der Zähne nach einer Röntgenpause.

Die Veränderungen am Schädel betreffen einesteils die Haut und andernteils die Knochen. Das früheste Symptom, das sich für gewöhnlich am Schädel bemerkbar macht, ist die Vergrößerung des Unterkiefers. Das Gesicht wird prognath (Fig. 36). Die Zähne des Unterkiefers schieben sich immer weiter über die Zähne des Oberkiefers nach vorn, und diese Prognathie wird noch vergrößert dadurch, daß es zur Subluxation des Unterkiefers kommen kann. Der ganze Unterkiefer wird massig und bekommt etwas Quadratisches. Zugleich fangen die Zähne an, auseinanderzuweichen, so daß sich Lücken zwischen den einzelnen Zähnen bilden, die so groß werden können, daß man eine ganze Fingerkuppe in die Lücke hineinlegen kann. Der Gesichtsschädel macht durch die Prognathie einen stark verlängerten Eindruck. Dazu kommen dann noch die wulstförmigen Lippen. Die Vergrößerung der Unterkieferpartie beruht aber nicht allein auf einer Zunahme des dicken Wachstums des Unterkiefers, sondern Haut und Unterhautzellgewebe tragen das Ihrige dazu bei. Nicht selten erklären übrigens die Kranken, stets einen großen quadratischen Unterkiefer gehabt zu haben und daß ein großer vorspringender Unterkiefer in ihrer Familie bei mehreren Mitgliedern anzutreffen sei.

In der Mundhöhle liegt eine stark vergrößerte Zunge. Die Zunge kann so mächtig sein, daß sie keinen Platz mehr in der Mundhöhle hat. Diese Veränderung der Zunge gilt für viele als ein Hauptsymptom der Akromegalie. So scheint z. B. *Benda* anzunehmen, daß es keinen Fall dieser Krankheit gibt ohne Makroglossie. *Benda* sieht sogar die Veränderung der Zunge als ein erstes Symptom an. Dem kann ich entgegenhalten, daß in den drei letzten Fällen, die ich gesehen habe, die Makroglossie vollkommen zurücktrat, trotzdem es sich um echte Fälle von Akromegalie mit Hypophysistumoren gehandelt hat. In zweien dieser Fälle bestand die Krankheit erst 1—3 Jahre, war also noch im Beginn, während im dritten Fall die Entstehung der ersten Symptome schon mindestens 8 Jahre zurücklag. *Benda* sieht geradezu in der Zunahme der Weichteile, und vor allen Dingen der der Zunge, den ersten Anstoß, der die Knochenveränderung am Schädel und weiterhin am Skelet hervorruft. Er baut damit eine Theorie *Sternbergs* aus, welcher die Veränderungen des Skelets im ganzen in einen genetischen Zusammenhang bringt, indem gewisse Veränderungen in dem einen Knochen notwendige Veränderungen in dem anderen Knochen bedingen und umgekehrt.

Sternberg sagt: „Vollzieht sich an irgend einem Knochen abnormes Wachstum, so werden die mechanischen Verhältnisse des ganzen Systems verändert, welches jenen Knochen trägt und stützt. Die Änderungen der mechanischen Verhältnisse (Änderungen der Belastungsgröße, der Druck- und Zugrichtung) führen eine Änderung des Wachstums der anderen Knochen herbei. Diese Wachstumsänderung führt wieder neue mechanische Verhältnisse ein, und so paßt sich allmählich ein Knochen dem anderen an, bis ein gewisser Gleichgewichtszustand eingetreten ist. Schreitet aber das Wachstum des einen Knochens, den wir hypothetisch als primär erkrankt angenommen haben, in derselben Weise immer fort, so ist es klar, daß die sekundären Veränderungen an den übrigen Knochen auch in einer ganz bestimmten Weise fortschreiten werden.“

Benda geht, wie schon betont, noch einen Schritt weiter und meint, daß das vermehrte Volumen der Zunge, die im Munde nicht mehr Platz hat, infolge

der stärkeren Belastung die Ursache abgibt für die Entstehung der Kieferentstellung. Daraus sollen sich nun die weiteren Veränderungen am Schädel ergeben. Vor allen Dingen die Zunahme des Größenwachstums der Jochbögen, welche dazu berufen sind, den stärker belasteten Unterkiefer zu tragen, *Benda* führt dafür an die Exostosenbildung in jener Gegend, die dazu bestimmt sein soll, den vermehrten Muskelmassen als Ansatz zu dienen. Das Fehlen der Makroglossie in Fällen, wie ich sie soeben erwähnt, entzieht dieser Theorie die Stütze.

Neben der Massigkeit des Unterkiefers ist es die Vergrößerung der Nase, die besonders im Profil auffällt. Dazu kommt dann das Wulstförmige der Lippen und das Hervorspringen der Augenbrauengegend, die zum Teil auch auf der stärkeren Ausbildung des Knochens beruhen. Durch alle diese Veränderungen bekommt das Gesicht des Kranken den Ausdruck eines Urmenschen. Er würde direkt als wild zu bezeichnen sein, wenn der Blick dieser Kranken nicht etwas Müdes und Schläfriges an sich hätte. Manchmal beobachtet man auch einen Exophthalmus. Er ist bei dem gleichen Patienten nicht ständig vorhanden, sondern kann in seiner Intensität schwanken, auch wieder ganz schwinden. Er wird einmal darauf zurückgeführt, daß die Orbitalhöhle durch das vermehrte Knochenwachstum dem Bulbus nicht mehr genügend Platz gibt. Dieser Erklärung entspricht aber die Tatsache nicht, daß eine Fluktuation dieses Symptoms vorhanden ist. Möglicherweise verändern sich leicht die Druckverhältnisse im Schädel bei dieser Krankheit durch die Lage des Hypophysistumors, welcher unter Umständen auf die Carotis drücken kann.

Auch die Ohren nehmen an der Vergrößerung teil, wie eben alle gipfelnden Teile des Körpers die Veränderungen der Größenverhältnisse erkennen lassen.

Der Gehirnschädel kann normalen Umfang haben, und das hat *Marie* zuerst angenommen, doch findet man in einer größeren Anzahl von Fällen, wie das *Sternberg* in seiner Monographie betont, eine Zunahme des Schädelumfanges, so daß die Kranken sich immer wieder größere Hüte kaufen müssen. Im Röntgenbild nimmt man schließlich noch eine Veränderung am Schädelknochen wahr. Es ist das die stärkere Ausbildung der Stirnbeinhöhle. Sie ist ein sehr konstantes Zeichen und stellt gewissermaßen den Gegensatz zu dem Wachstumsprozeß, den wir bei der Akromegalie beobachten, dar. Hier tritt eine Resorption von Knochengewebe ein, ein Vorgang, der auch bei anderen Knochen zu beobachten ist.

Die weiteren stark in die Augen fallenden Veränderungen betreffen die Hände und die Füße. Sie können auch das erste Symptom sein, das den Kranken auffällt. Ich besitze die Krankengeschichte eines Patienten, der sich innerhalb von $^3/_4$ Jahren dreimal eine größere Nummer von Stiefeln kaufen mußte, weil die kürzlich gekauften ihm nicht mehr paßten. Ein anderer Patient sagte mir, daß er bis in sein 17. Lebensjahr noch Nr. 7 Handschuhgröße getragen habe, jetzt aber in seinem 20. Lebensjahr, zur Zeit der Konsultation, Nr. 11 gebrauche. Die Größenzunahme kann nach *Marie* nur in die Länge gehen oder auch nur in die Breite (Tatzenhand und Langhand) (Tafel XIX, Fig. 1—3). In dem eben zitierten Fall war sowohl eine Zunahme

des Längen- wie des Breitenwachstums zu konstatieren. Auf den ersten Blick glaubt man, daß diese Vergrößerung unbedingt auf einem vermehrten Knochenwachstum beruhen müsse. Das Röntgenbild zeigt aber, daß wohl die Knochen verlängert und vor allen Dingen verbreitert sind, daß aber viel stärker als die Knochen die übrigen Gewebe an der Veränderung beteiligt sind. Dem entspricht es auch, daß die Haut sich verdickt anfühlt und schwer in Falten abzuheben ist. In manchen Fällen kann man feststellen, daß die Verdickung eine teigige und sicherlich auf ein Ödem zu beziehen ist, dabei können dann die Hände sich kühl anfühlen und von blaurotem Aussehen sein. Auch an den Füßen kommen solche Ödeme vor. Eine gewisse Ähnlichkeit zum Myxödem kann dieser Veränderung nicht abgesprochen werden, und es sind direkt Fälle beschrieben worden, bei denen eine Kombination von Akromegalie und Myxödem zu beobachten war. An dieser Stelle möchte ich darauf aufmerksam machen, daß *Strümpell*[19] die akromegalen Veränderungen und die der Sklerodermie in einen direkten Gegensatz zueinander setzt, indem er betont, daß es sich bei der Akromegalie um progressive Wachstumsveränderungen handelt, bei der Sklerodermie um regressive. Bei der Akromegalie wird die Haut hyperplastisch, bei der Sklerodermie schrumpft sie.

Im Röntgenbild nimmt man ferner wahr, daß sich an den Phalangen, besonders den Endphalangen, Exostosen ausbilden. Nun wird von *Sternberg* darauf aufmerksam gemacht, daß sich auch beim normalen Menschen solche vorfinden. Ich kann aber nur *Benda* recht geben, wenn er darauf hinweist, daß sie bei der Akromegalie häufiger und umfangreicher zu konstatieren sind als bei normalen Menschen. Man sieht dann noch weiter im Röntgenbild, daß bei der Form der Akromegalie, bei welcher die Hände in die Länge wachsen, das Längenwachstum mehr den Knochen als den Weichteilen zuzuschreiben ist. Die Epiphysenfugen, auch die proximalen, sind verknöchert. Diese Verknöcherung der Epiphysenfugen trifft man sogar schon bei der jugendlichen Akromegalie an. Hier findet sich ein Gegensatz zum Gigantismus, bei dem die Epiphysenfugen über die Norm hinaus offen bleiben.

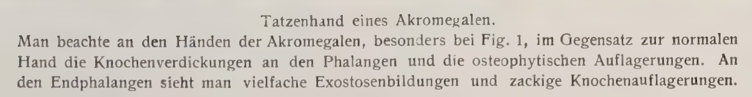
Die Vergrößerung reicht nur bis zum Handgelenk, die Unter- und Oberarme nehmen an der Vergrößerung wesentlich nicht teil. Es mag hier gleich darauf aufmerksam gemacht werden, daß die Form der Finger keine Ähnlichkeiten hat mit der der Trommelschlägerfinger, wie man sie bei der Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique sieht, bei der die Knochenveränderung als Folge von Lungenerkrankungen entstehen. Bei den Akromegalen verlieren die Finger vielmehr ihre gegliederte Form, bekommen etwas Gleichmäßig-Zylinderförmiges, etwa die Form von Würstchen.

Die Störungen, die an den Füßen Platz greifen, tragen durchaus den gleichen Charakter. Auch hier sieht man eine Vergrößerung, welche fast stets die Weichteile stärker betrifft als die Knochen. Sie endet stets an den Knöcheln. Das Wachstum an Hand und Fuß braucht nicht stets gleichmäßig und gleichzeitig fortzuschreiten, besonders im Beginn der Krankheit können entweder die unteren oder die oberen Extremitäten für sich allein Veränderungen aufweisen.

Fig. 1.



Tatzenhand eines Akromegalen.



Man beachte an den Händen der Akromegalen, besonders bei Fig. 1, im Gegensatz zur normalen Hand die Knochenverdickungen an den Phalangen und die osteophytischen Auflagerungen. An den Endphalangen sieht man vielfache Exostosenbildungen und zackige Knochenauflagerungen.

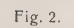


Fig. 2.



Hand eines normalen Soldaten von 21 Jahren.



Fig. 3.



Langhand eines Akromegalen.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Sternberg betont, daß über die Art des Wachstums bei den Akromegalen leider keine Beobachtungen vorliegen. Auch heute ist diese Lücke nicht ausgefüllt. Wir besitzen keine Messungen von Patienten, die sich über Jahre erstrecken und die uns ein anschauliches Bild darüber geben, ob das Wachstum gleichmäßig fortschreitet oder mehr in Schüben. Aus den Angaben der Patienten könnte man schließen, daß die Vergrößerung ganz allmählich vor sich geht, so daß sie alle paar Monate gezwungen sind, sich größere Handschuhe oder Stiefel oder eine weitere Kopfbedeckung zu kaufen. Schon aus der Tatsache aber, daß der größere Teil der Fälle chronisch verläuft und eine Dauer von 20 Jahren und mehr aufweist, kann man folgern, daß das Wachstum nicht andauernd fortschreitet, da sonst die Hände und Füße ungeheure Dimensionen annehmen würden. Ich habe sogar den Eindruck, daß anfangs bei allen Fällen ein akutes Stadium besteht, in dem der Umfang und die Ausdehnung der Hände und Füße fast ihr Maximum erreichen und in späteren Jahren nur zeitweise noch eine geringere Vergrößerung hinzukommt. Darüber wird man aber nur eine genaue Auskunft erhalten, wenn man, ähnlich wie es bei den Riesen geschehen ist, die allerdings Ausstellungsobjekte sind, durch Jahre hindurch Beobachtungen und Messungen anstellt.

Die Haut nimmt in erheblichem Maße Anteil an den Veränderungen, die wir bei der Akromegalie wahrnehmen. Es ist dies wohl der Grund, auch warum *Strümpell*, wie schon oben betont, die Akromegalie als Gegenpol der Sklerodermie ansieht. Die Haut ist verdickt und ödematös, besonders an den Handtellern und Fußsohlen ist sie wulstig. Dazu kommt dann noch, daß sich an der Haut verschiedene geschwulstartige Gebilde finden, wie Fibromata mollusca, Warzenbildung und in einem Fall von *Dallemagne* Xanthombildungen. Auffallend ist das Verhalten der Haare. In manchen Fällen treten sehr starke abnorme Behaarungen auf oder aber die Haare fallen in der Achsel- und Schamgegend aus, ebenso die Barthaare. Auch das Kopfhaar kann schütter werden. Es kann dieser Haarausfall sehr frühzeitig sich bemerkbar machen, andere Male aber erst nach vielen Jahren. Dieser Haarausfall hängt sicherlich mit dem Verhalten der Geschlechtsfunktionen zusammen. Wir wissen ja, daß die Skopzen, Eunuchen und Eunuchoiden keine Bart-, Achsel- und Schamhaare haben. *Tandler* und *Groß*[20] haben den großen Einfluß der inneren Genitaldrüsensekrete auf die sekundären Geschlechtscharaktere gezeigt. Wahrscheinlich tritt der Haarausfall bei den Akromegalen je nach dem späteren oder früheren Versiegen der Genitalfunktionen früher oder später auf. Abnorme Haarentwicklungen bei Frauen im Gesicht sind von *Verstraaten*[21] beobachtet worden. Man könnte dabei an Hirsutismus denken und diese abnorme Haarentwicklung als einen Beweis dafür ansehen, daß nicht nur die Hypophyse erkrankt ist, sondern auch andere Teile des gesamten pluriglandulären Systems.

Endlich ist noch die starke Schweißabsonderung an der Haut zu erwähnen, die begleitet ist von einem starken Hitzegefühl. In einem Fall hörte ich von einem Patienten die Klage über unangenehmen kalten Schweiß. Im späteren Verlauf kann die Schweißabsonderung abnehmen, sogar ganz versiegen.

Der Geschlechtsapparat ist bei der Akromegalie in erheblichem Maße affiziert, sogar so erheblich, daß er als der Anhaltspunkt für die Entstehung der Akromegalie angesehen worden ist, indem man die Aplasie oder Degeneration der Keimdrüsen als das erste Symptom auffaßte. Doch ist nach meiner Ansicht die Tatsache nicht richtig, daß das Versiegen der Genitalfunktion das erste Krankheitssymptom ist. Ich habe in einer Arbeit über Hypophysen-Erkrankung gezeigt, daß bei einer ganzen Anzahl von Kranken die Geschlechtsdrüsen trotz bestehender Krankheit jahrelang funktionieren können. Ebenso hat *Kreutzfeld*[22] aus der Literatur 118 klinische Beobachtungen von Akromegalie daraufhin untersucht, in wieviel Fällen eine Genitalatrophie vorhanden war. Er stellte fest, daß in 36·4% der Fälle Atrophia genitalis, in 2% der Fälle eine Hypertrophia vorhanden war. Es kann sogar, wie *Buday* und *Jancso* mitteilen, bei Akromegalen und Riesen anfangs eine Reizung der Geschlechtsfunktionen bestehen. Auch *Launois* und *Roy* haben bei dem Riesen Charles eine gesteigerte Geschlechtsfunktion in seiner Jugend beschrieben. Ebenso habe ich einen Akromegalen im Alter von 20 Jahren gesehen, bei dem die Krankheit seit 4 Jahren bestand und der nach seiner Angabe im Alter von 16 Jahren einen außerordentlich gesteigerten sexuellen Trieb — damals begann gerade die Vergrößerung seiner Hände — und zur Zeit der Untersuchung einen normalen Geschlechtstrieb hatte. In einem anderen Fall bestand die Akromegalie schon mindestens 6 Jahre, während die Potenz bis in die letzte Zeit hinein erhalten war. Es kann natürlich auch die Abnahme der Potenz ein Frühsymptom sein. So sah ich in einem Falle, der eine Mischform von Akromegalie und hypophysärer Adipositas darstellte, in den ersten Monaten der Erkrankung, die allerdings einen sehr akuten Verlauf nahm, die Potenz vollkommen schwinden. Daß aber auch die Dystrophia adiposo-genitalis nicht unbedingt die Genitalorgane betreffen muß, beweisen zwei andere Fälle, die ich beobachtet habe; zwei Schwestern, von denen die eine während einer Dauer von 16 Jahren zwar steril war, aber stets die Menstruation gehabt hatte, während die andere im Beginn der Erkrankung noch ein Kind bekommen und während der zweijährigen Beobachtungszeit stets regelmäßig ihre Menstruation hatte. Wenn ich diese Fälle hier anführe, so geschieht es, um die irrtümliche Anschauung zu widerlegen, daß die Funktion der Genitalorgane unbedingt und schon frühzeitig bei der Akromegalie in Mitleidenschaft gezogen sein müsse. Es soll aber nicht bestritten werden, daß für gewöhnlich im Verlauf der Erkrankung die Geschlechtsorgane mitbefallen werden. Bei den Frauen stellt sich dann eine Amenorrhöe ein, bei den Männern eine allmähliche Abnahme der Potenz, die Hoden fühlen sich atrophisch und klein an, während man bei den Frauen nicht selten einen infantilen Uterus bei der Untersuchung feststellen kann, der vielleicht doch beweist, daß die ganze Erkrankung auf einer angeborenen Anlage beruht. Die äußeren Geschlechtsteile aber können an der allgemeinen Vergrößerung der gipfelnden Teile partizipieren.

Im Gegensatz zu dieser Atrophie der Genitalorgane steht die Splanchnomegalie, die Vergrößerung der inneren Organe, die sich in einem nicht ge-

ringeren Teil der Fälle von Akromegalie nachweisen läßt. Die Vergrößerung des Herzens läßt sich schon im Leben perkutorisch sowie durch das Röntgenbild erkennen. Ebenso kann man eine Vergrößerung der Leber perkutorisch nachweisen. Die Splanchnomegalie betrifft die Leber, Milz, Pankreas, die Nieren, die Nebennieren, das Herz, die Lungen und Schilddrüse. Inwieweit die Vergrößerung der Schilddrüse und der Nebennieren direkt als Folgeerscheinung der gestörten Korrelation der Drüsen mit innerer Sekretion durch die Erkrankung der Hypophyse herbeigeführt wird, lasse ich hier unerörtert. Die Vergrößerung des Herzens hat man auf die Veränderung der Gefäße bezogen, denn man findet bei der Akromegalie eine Erweiterung und Verdickung der Blut- und Lymphgefäße, besonders der Arterien. So meint *Sternberg*, daß die Veränderungen des Herzens ohne Schwierigkeit auf die Veränderungen der Gefäße zurückgeführt werden können.

Am Verdauungsapparat findet man nicht selten erhebliche Störungen, dazu gehört einmal die Polyphagie, die viele Kranke neben der Polydypsie haben. Ihre Gefräßigkeit ist enorm groß. Dazu kommen dann Verdauungsstörungen, vor allen Dingen eine starke Obstipation. In einem Fall führte den Patienten diese Obstipation, die durch kein Mittel zu beheben war, zum Arzt, während die bestehenden äußeren Veränderungen ihn durchaus nicht störten.

Polyphagie und Polydypsie verbinden sich mit einer Polyurie. Diese Polyurie und Polydypsie kann sich bis zum Diabetes insipidus steigern. Es können 5 und mehr Liter Urin am Tag ausgeschieden werden. Der Diabetes insipidus kann vorübergehend sein. *E. Frank* hat auf Grund der Versuche von *Schäfer* darauf hingewiesen, daß die Polyurie und der Diabetes insipidus bei der Akromegalie sowohl als auch bei der hypophysären Adipositas als direkte Reizerscheinungen der Pars intermedia der Hypophyse anzusehen sind, die Versuche von *von den Velden* und von *Römer* legen die Möglichkeit nahe, daß es sich um Ausfallserscheinungen handelt.

Diese Störungen führen über zu den Stoffwechselveränderungen, welche wir bei der Akromegalie stets beobachten können. Bei der Akromegalie findet sich in einem großen Teil der Fälle eine Glykosurie, die allerdings zeitweise wieder schwinden kann. Dazu gesellt sich eine alimentäre Glykosurie. Die Assimilationsgrenze für Zucker ist herabgesetzt. Doch gibt es Fälle von Akromegalie, die sich mit hypophysärer Adipositas kombinieren, bei denen sich eine e r h ö h t e Assimilationsgrenze findet. Wie sich hier der Zuckerspiegel verhält, ist mit genügender Eindeutigkeit noch nicht niedergelegt. *Cushing* spricht von „aktueller Hypoglykämie“ nach Entfernung des Hinterlappens. Wie sich die Verhältnisse des Blutzuckerspiegels hin wirklich verhalten, müssen weitere Untersuchungen lehren.

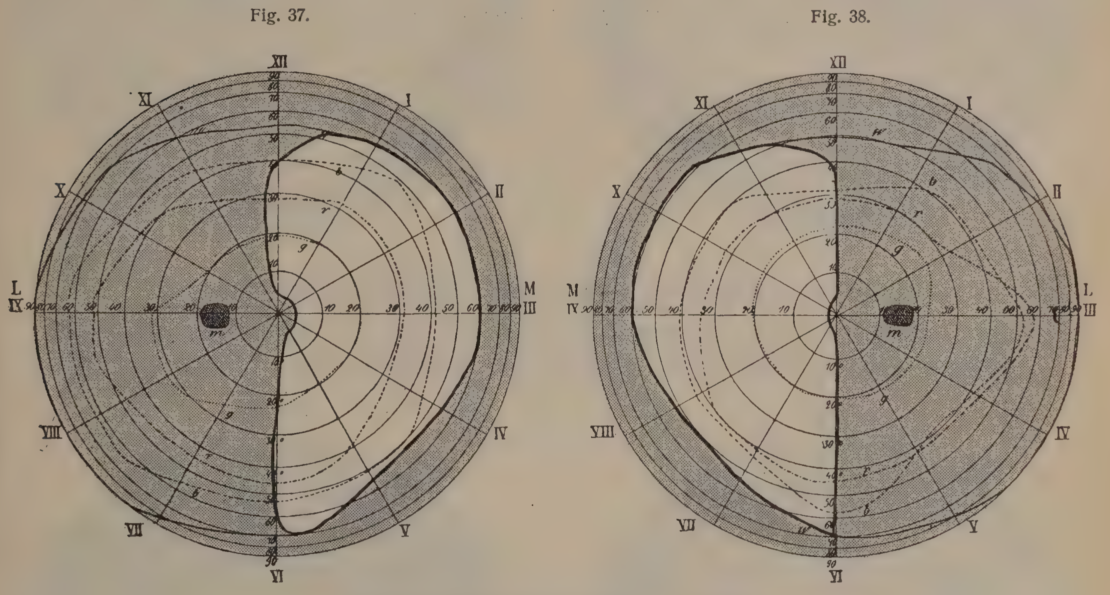
Neuerdings haben *Falta* und *Nowaszynski*[24] in Fällen von Akromegalie die Harnsäureausscheidung geradezu enorm gesteigert gefunden. Sie haben derartige Werte bisher nur bei Krankheiten gesehen, bei der massenhaft lymphati-

sches Gewebe zugrunde ging. Die Untersuchung der Leukocyten ergab aber in ihren Fällen normale Werte. Sie weisen darauf hin, daß für eine gesteigerte Einschmelzung des lymphatischen Gewebes bei der Akromegalie gar kein Anhaltspunkt vorliegt. Sie glauben vielmehr, daß der Sitz des gesteigerten Harnsäurestoffwechsels in den Muskeln und Drüsen zu suchen sei und daß die Beeinflussung des Purinumsatzes von der Hypophyse aus erfolgen kann. Von mehreren Autoren ist eine Stickstoffretention bei der Akromegalie festgestellt worden, die sie in Verbindung brachten mit dem Wachstum der Gewebe. *v. Moraczewski*[25] und *Esdall* und *Miller*[26] haben eine Retention von Phosphor, Kalk und Chlor konstatiert. Vornehmlich haben *Magnus-Levy*[27] und *Salomon*[28] eine Steigerung des Kraftumsatzes auf Grund der Sauerstoff- und Kohlensäurebestimmungen in der Ruhe gefunden. *Salomon* fand aber in zwei Fällen den Gasstoffwechsel nicht gesteigert. *Rahel Hirsch*[29] kommt im Handbuch der Biochemie zu dem Schluß, daß nach den vorliegenden Untersuchungen es schwierig ist, sich ein klares Bild über die Art der Störungen zu machen, da nach manchen Beobachtungen eine Parallele zum Morbus Basedowii geboten scheint, anderseits nach *Schiff*[30], der einen verminderten Stoffumsatz mit myxödemartigen Symptomen geschildert hat, den auch andere Autoren betonen, der Übergang zum Myxödem wahrscheinlich gemacht wird. Nach *Salomon* können Steigerungen der Oxydationsvorgänge vorkommen, ohne daß dies die Regel zu sein braucht. Er neigt der Ansicht zu, die Mehrproduktion der Kohlensäure auf Thyreoideawirkung zu beziehen. Dieser Auffassung schließt sich auch *Magnus-Levy* weiterhin an. *Falta* und *Bernstein*[31] betonen, daß bei der Akromegalie der Gasstoffwechsel meistens erhöht ist, während bei der Dystrophia adiposo-genitalis die oft beträchtliche Fettsucht eine Herabsetzung erwarten läßt. Ich möchte darauf hinweisen, daß die Unklarheiten in bezug auf den Kraftstoffwechsel vielleicht dadurch entstanden sind, daß man nicht immer reine Fälle von Akromegalie untersucht hat, sondern Fälle, bei denen eine Mischform mit hypophysärer Adipositas bestand. Je stärker die hypophysäre Adipositas gegenüber der Akromegalie betont ist, umsomehr werden sich die Gasstoffwechselveränderungen dieser Krankheit bemerkbar machen. Halten sich beide Krankheitsformen die Wage, so können die entgegengesetzten Wirkungen auf den Gasstoffwechsel nicht zum Ausdruck kommen, so daß wir beim Respirationsversuch einen normalen Stoffwechsel vor uns haben. Auf eine andere Erklärung möchte ich noch hinweisen, die aus Überlegungen, die *Cushing* anstellt, sich ergibt. *Cushing* ist nämlich der Ansicht, daß in manchen Fällen von Akromegalie, in denen bei der Sektion kein Hypophysentumor gefunden wurde, dieser Befund darauf zurückzuführen sei, daß der Prozeß zum Stillstand gelangt sei und der Hypophysentumor von selbst sich zurückgebildet habe. Nach dieser Annahme gibt es vielleicht möglicherweise Akromegale, bei denen der Prozeß zum Stillstand gekommen ist, sei es nun vorübergehend oder endgültig. Untersucht man nun einen derartigen Kranken in diesem Stadium, so kann der Gasstoffwechsel sehr wohl normal sein.

Der Blutdruck soll bei der Akromegalie gesteigert sein. Die Zunahme des Blutdrucks könnte man mit der von vielen, bei der Sektion beobachteten Zunahme der Blutmenge und den Veränderungen an den Gefäßen in Verbindung bringen. Eine Steigerung der Temperatur wird bei den Akromegalen nicht beobachtet. Häufiger sieht man bei der hypophysären Adipositas eine Temperaturerniedrigung.

Endlich wird von *Guggenheimer*[32] eine Lymphocytose bei der Akromegalie beschrieben. Ich habe sie auch schon gesehen. Ich glaube aber nicht, daß sie etwas Markantes und Besonderes für die Akromegalie darstellt; vielleicht gehört sie in die gleiche Linie wie die Lymphocytose bei der Struma der Schilddrüse. In anderen Fällen besteht eine Eosinophilie.

Fig. 37. Fig. 38.



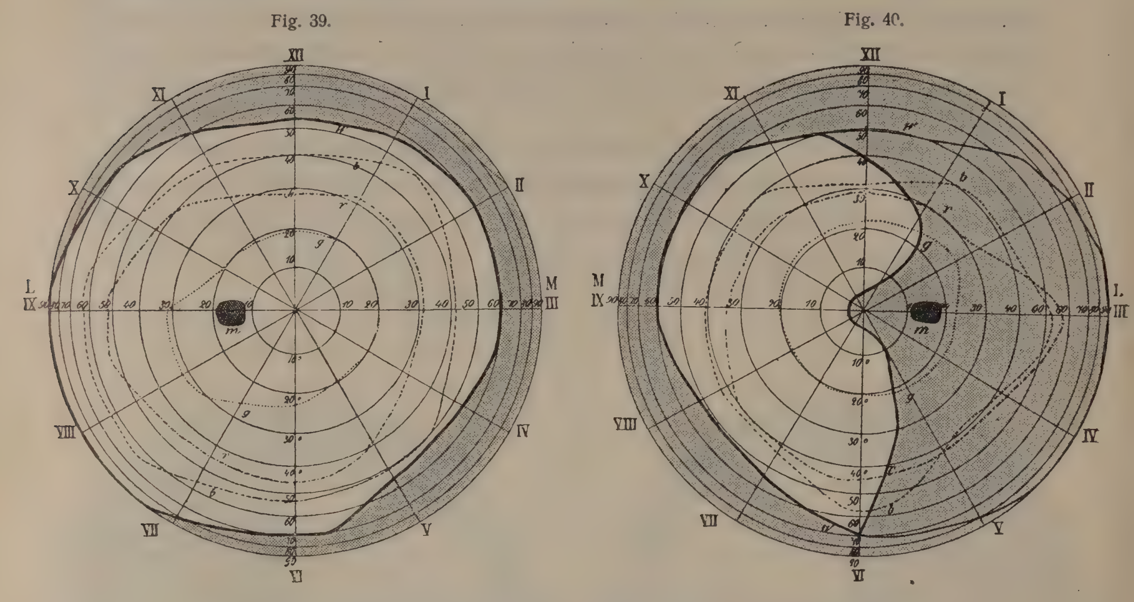
Typische bitemporale Hemianopsie bei Akromegalie.

Außer diesen Symptomen, die wir bis jetzt besprochen haben und die der Krankheit das scharf umrissene und markante Gepräge geben, werden noch eine Anzahl anderer Symptome beobachtet, welche die Folgen des Hypophysentumors sind.

Sie sind als Hirndrucksymptome anzusehen. Eine Mittelstellung zwischen diesen und den durch das erkrankte Organ bedingten Symptomen könnten vielleicht die häufig beobachteten Konvulsionen und epileptischen Anfälle darstellen. *Marburg*[33] betont allerdings, daß sie wohl zu betrachten sind als Druckwirkungen durch den wachsenden Hypophysentumor, wie ja auch bei anderen Hirntumoren Konvulsionen auftreten. Jüngst haben aber auch *Bauer* und *Wassing*[34] einen Fall von hypophysärer Adipositas beschrieben, bei dem sich ein so kleiner Tumor in der Hypophyse vorfand, daß eine wesentliche Formveränderung der Hypophyse sich bei der Sektion nicht feststellen ließ.

Hier trat gegen Ende des Lebens ein Status epilepticus auf, der auf Grund des Befundes bei der Sektion nicht durch eine mechanische Reizung von seiten

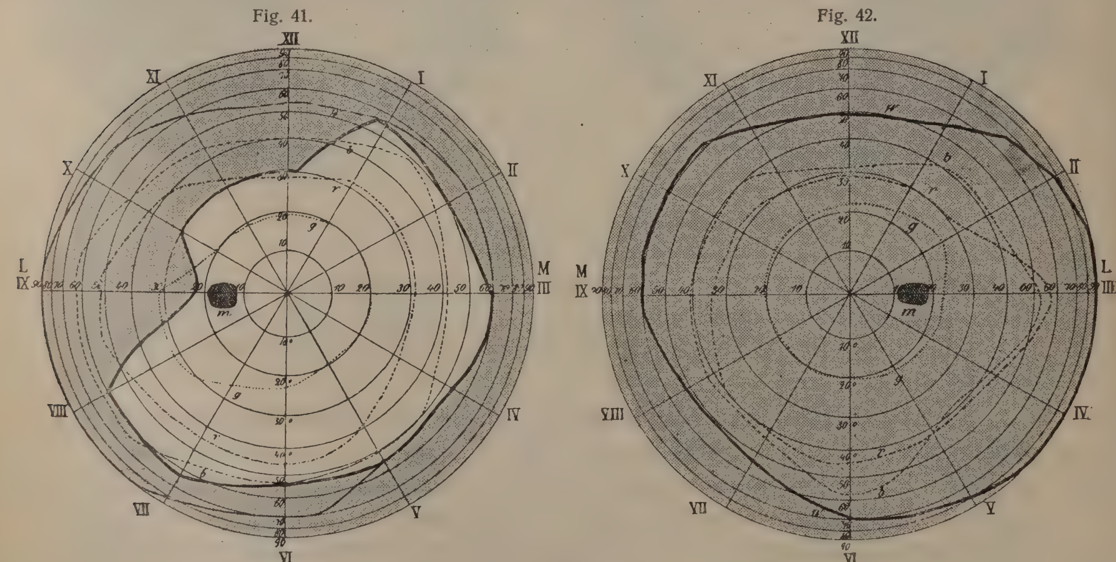
Fig. 39. Fig. 40.



Mischform von Akromegalie und hypophysärer Adipositas (cystischer Tumor).
Im Beginn der Erkrankung: Links normales Gesichtsfeld, rechts temporale Hemianopsie.

des Tumors erklärt werden kann. Darnach wäre es also möglich, daß die veränderte Hypophysensekretion tatsächlich eine direkte Ursache ergibt für die

Fig. 41. Fig. 42.



Zwei Monate später, 3 Tage vor der Operation: Links beginnende temporale Hemianopsie, rechts vollkommene Amaurose.

Entstehung der Konvulsionen, ähnlich wie auch ein Zusammenhang zu bestehen scheint zwischen der Spasmophilie und der Epilepsie. In der Mehrzahl der Fälle wird wohl aber die Annahme *Marburgs* zu Recht bestehen.

Die Hirndrucksymptome sind die gleichen wie bei den Hirntumoren, nur daß sie für gewöhnlich nicht so ausgesprochen sind. An Stelle der Stauungs-

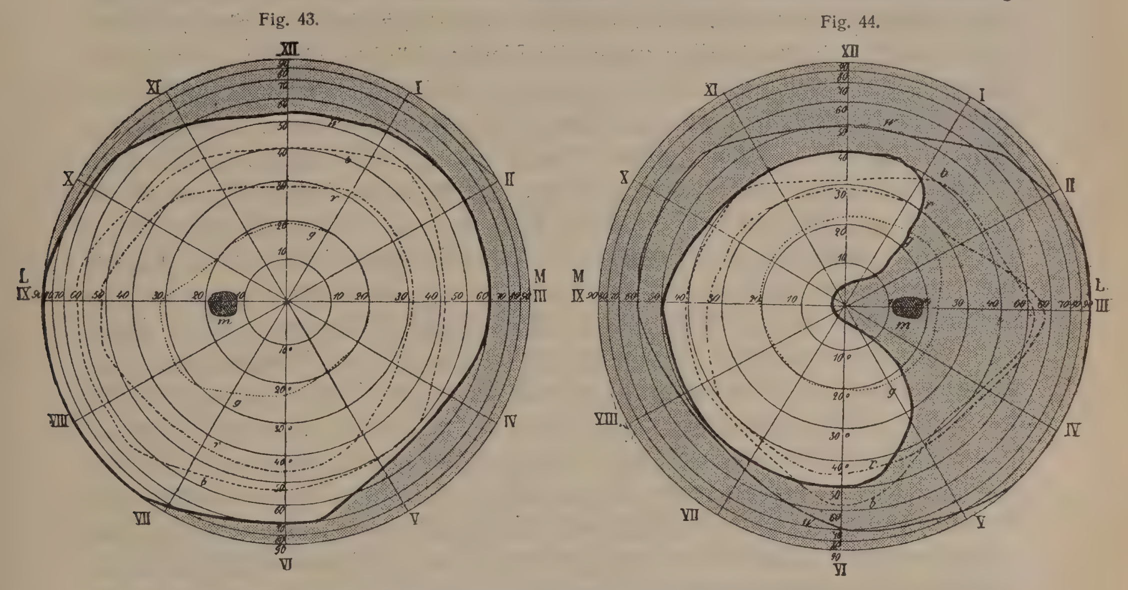


Fig. 43. Fig. 44.

Vier Wochen nach der Operation: Links normales Gesichtsfeld, rechts temporale Hemianopsie. (Der gleiche Befund wurde nach 6 Monaten wieder erhoben.)

papille finden wir eine Atrophie der Nervi optici, u. zw. von besonderer Lokalisation in Form der bitemporalen Abblassung, die bei der Gesichtsfeld-

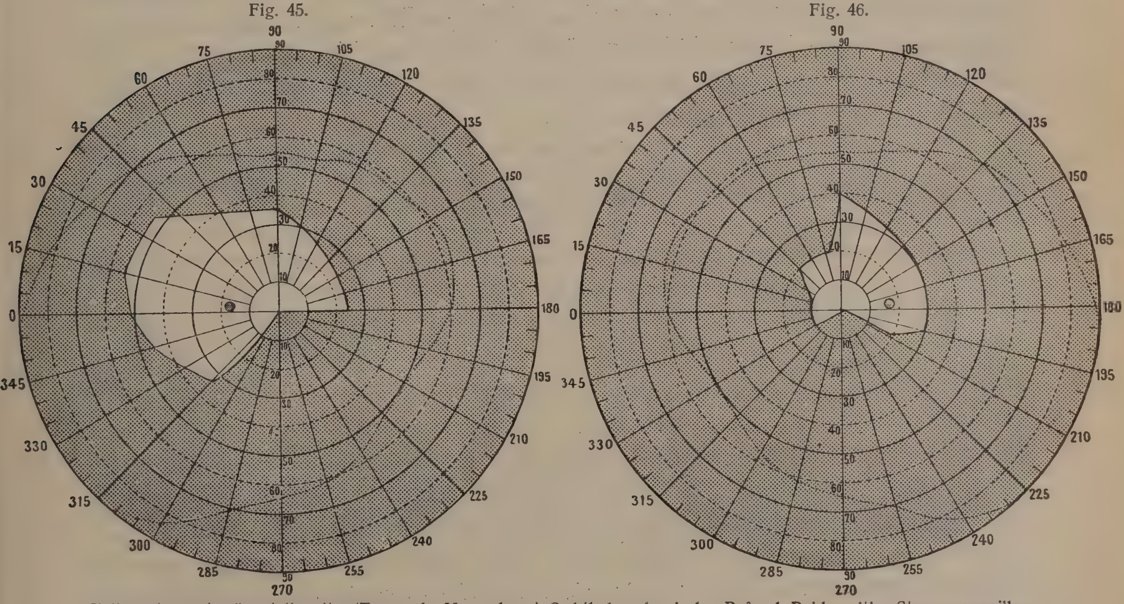


Fig. 45. Fig. 46.

Fall von hypophysärer Adipositas (Tumor der Hypophyse). Ophthalmoskopischer Befund: Beiderseitige Stauungspapille.

prüfung als bitemporale Hemianopsie erscheint. Die Hirndrucksymptome sind bei der Akromegalie nicht sehr konstant. Der Kopfschmerz kann sehr lange

Zeit vermißt werden. Er kann im ganzen Verlauf wie alle anderen Hirndrucksymptome dann fehlen, wenn ein Hypophysentumor nicht vorhanden ist. Er kann aber auch fehlen, wenn die Wachstumsrichtung des Hypophysentumors von Anfang an hauptsächlich gegen die Keilbeinhöhle gerichtet ist und sehr frühzeitig das Dach der Höhle durchbricht, so daß er sich in ihr ausbreiten kann. Der Kopfschmerz wird als dumpf drückend bezeichnet und ist lange nicht so intensiv wie bei anderen Hirntumoren. Häufig wird er in die Stirn verlegt, manchmal nur einseitig geklagt. Der geringen Intensität des Kopfschmerzes entspricht es auch, daß die Patienten selten über Übelkeit klagen und ebenso selten Erbrechen haben. Als die häufigste Erscheinung des Druckes durch die Geschwulst muß man die Veränderungen am Augenhintergrund bezeichnen. Doch hat *Sternberg* schon eine Anzahl Fälle erwähnt, in denen trotz vorhandenen großen Hypophysentumors keine Sehstörungen und keine Veränderungen am Sehnerven zu beobachten waren. Die Erklärung hierfür, die *Hansemann*[35] schon gegeben hat, liegt darin, daß der Hypophysentumor in die Keilbeinhöhle wächst und so keine Druckerscheinungen am Chiasma machen kann. Es gilt als feststehend, daß die Folge des Druckes durch den Hypophysentumor eine bitemporale Hemianopsie ist. Man stellt sich dabei vor, daß der Tumor auf den hinteren Rand des Chiasma drückt und so diejenigen Nervenfasern vernichtet, welche zu den nasalen Retinahälften beider Augen führen. Es ist richtig, daß in einer großen Anzahl der Fälle eine bitemporale Hemianopsie vorhanden ist. Aber man darf sich nicht vorstellen, daß sie sich stets ausbilden muß und daß jede andere Sehstörung ausgeschlossen sei. So kommt in einer gewissen Zahl von Fällen auch eine homonyme Hemianopsie vor. Es hat *Wille* im Jahre 1898 einen Hypophysentumor mit Erblindung eines Auges beschrieben, und *Zander*[36] hat im Jahre 1897 die Lage der Hypophyse zum Chiasma studiert.

Er stellt dabei fest, daß die Hypophyse nicht hinter dem Chiasma liegen kann, sondern in vielen Fällen vollkommen vor dem Chiasma. Beseitigt man das Diaphragma sellae, so bekommt man sie in dem Winkel zwischen den beiden Sehnerven und dem vorderen Rand der Chiasma vollständig zu Gesicht. Wenn die Sehnerven kurz sind, so ist der hintere Abschnitt der Hypophysis von dem hinteren Rand des Chiasma vollständig verdeckt. Niemals aber reicht die Hypophyse über den hinteren Rand des Chiasma hinaus. Eine Berührung zwischen der unteren Fläche des Chiasma und der oberen des Keilbeins kann nicht stattfinden, weil letzteres vom Limbus aus nach hinten abwärts geneigt ist, während die Sehnerven und das Chiasma von den Foramina optica aus nach hinten aufsteigen. Zwischen den Sehnerven und dem Chiasma einerseits, dem Knochen und Diaphragma anderseits liegt die 1—2·5 *mm* tiefe Cisterna chiasmatis. Bedeutungsvoll scheint es *Zander*, daß das Chiasma oft (in ca. 60%) nach links oder rechts deutlich verlagert ist. In diesen Fällen zeigen die intrakranialen Teile der Sehnerven erhebliche (bis 5 *mm* betragende) Längenunterschiede. Für die Diagnose der Hypophysistumoren ergibt sich aus diesen Beobachtungen folgendes: Die Hypophysistumoren werden sich zunächst niemals hinter dem Chiasma zwischen den Tractus optici, sondern meistens vor dem Chiasma, zwischen den Sehnerven in die Cisterna chiasmatis hinein vorwölben. In solchen Fällen, wo das Chiasma weit nach vorn liegt, wird auch ein Druck auf die untere Fläche des Chiasma sich frühzeitig zeigen. Die Vergrößerung der Hypophyse in vertikaler Richtung muß mindestens 0·5 *cm* betragen, bevor ein Druck auf die optischen

Bahnen stattfindet. Die Erscheinungen einer reinen bitemporalen Hemianopsie sprechen dafür, daß die Geschwulst vor dem vorderen Rand des Chiasma liegt und auf die medianen Ränder der Sehnerven, in denen die gekreuzten Bündel verlaufen, drückt.

Ich habe diese Arbeit von *Zander* genauer wiedergegeben, weil es ziemlich unbekannt ist, daß bei dem Hypophysentumor alle möglichen Formen der Sehstörungen auftreten können und nicht nur die bitemporale Hemianopsie. In der Diskussion zu dem Vortrag von *Zander* hat *Lichtheim* auf einen derartigen Fall mit allmählich zunehmender Blindheit hingewiesen. *Josefson*[37] hat im Jahre 1903 derartige abweichende Sehstörungen bei Hypophysentumoren sehr eingehend studiert. Er bringt auch neuerdings in seinem großen Buch über die Hypophysenerkrankungen zahlreiche Beispiele dafür bei. Über ähnliche Fälle berichtet *Cushing*[38], und in einem meiner Fälle bestand mehrere Monate eine einseitige temporale Hemianopsie, die sich allmählich fast zu einer vollkommenen Amaurose des einen Auges ausdehnte. Auffällig war dabei, daß zeitweise an Stelle der hemianopischen Störung ein centrales Skotom sich ausbildete. *Bychowski*[39] berichtet über einen Fall, bei dem sich neben der Hemianopsie ein centrales Skotom auf dem rechten Auge befand. Bei dem von mir beobachteten Fall stellte sich erst nach Monaten, nachdem auf dem rechten Auge eine fast vollkommene Amaurose entstanden war, auf dem linken Auge eine temporale Hemianopsie ein. Nach der Operation, bei der der Tumor von der Nase aus entfernt wurde, ging die temporale Hemianopsie auf dem linken Auge vollkommen zurück, während sich rechts aus der Amaurose eine temporale Hemianopsie, der auch eine temporale Abblassung entsprach, wieder bildete. Man kann *Bychowski* nur recht geben, wenn er darauf hinweist, daß schon einseitige temporale Gesichtsfelddefekte in Verbindung mit sonstigen Hirnerscheinungen an eine Hypophysenerkrankung denken lassen muß. Die von *Zander* in 60% nachgewiesene asymmetrische Lage des Chiasma läßt es verstehen, daß im Beginn der Erkrankung oder aber auch für lange Zeit nur ein Auge betroffen sein kann. Neben dieser abnormen Lage des Chiasma kommt aber noch die Wachstumsrichtung der Geschwulst in Betracht, die auch nur nach einer Seite gehen kann. So mag es sich erklären, daß eine einseitige Blindheit dann zu stande kommt, wenn Verlagerung des Chiasma und das Wachstum der Geschwulst nach der gleichen Seite gehen. Das Fehlen irgend welcher Ausfallserscheinungen von seiten des Gesichtsfeldes und der Veränderungen am Opticus erklärt sich ebenfalls, wie schon oben betont, aus der Wachstumrichtung der Geschwulst. *Erdheim* hat auf Grund seiner Untersuchungen drei verschiedene Typen von Konfigurationsstörungen der Sella turcica bei Hypophysentumoren aufgestellt: 1. wo nur der Eingang der Sella zerstört ist, die Basis aber und der eigentliche Hohlraum der Sella sehr wenig verändert sind; 2. Fälle, wo umgekehrt der Eingang zum Sattel und dessen Konfiguration nicht viel gelitten hat, dagegen der Sattel selbst in seinem Umfang bedeutend erweitert ist; 3. solche, wo die Hypophyse sich nach allen Richtungen vergrößert, wo also die Sella bedeutend vertieft und vergrößert, aber auch der Eingang zerstört ist.

Normale Konfiguration der Sella turcica (Fig. 47—71).

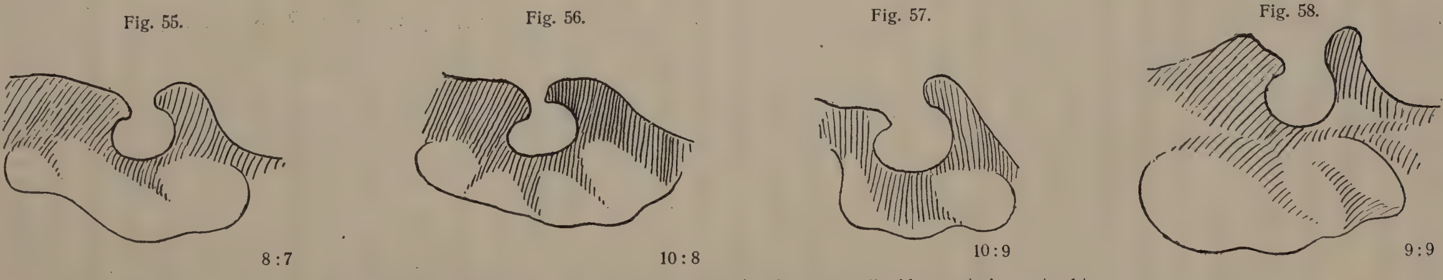


Fig. 47—54 zeigen die vollkommen regelmäßige Form der Sella turcica. *a* Processus clinoideus anterior; *b* Processus clinoideus posterior; *c* Keilbeinhöhlen. Die darunter gesetzten Zahlen geben die Breiten- und Tiefenmaße an.

Fig. 55—58. Sella turcica, die sich weiter unter den Processus clinoideus anterior erstreckt.

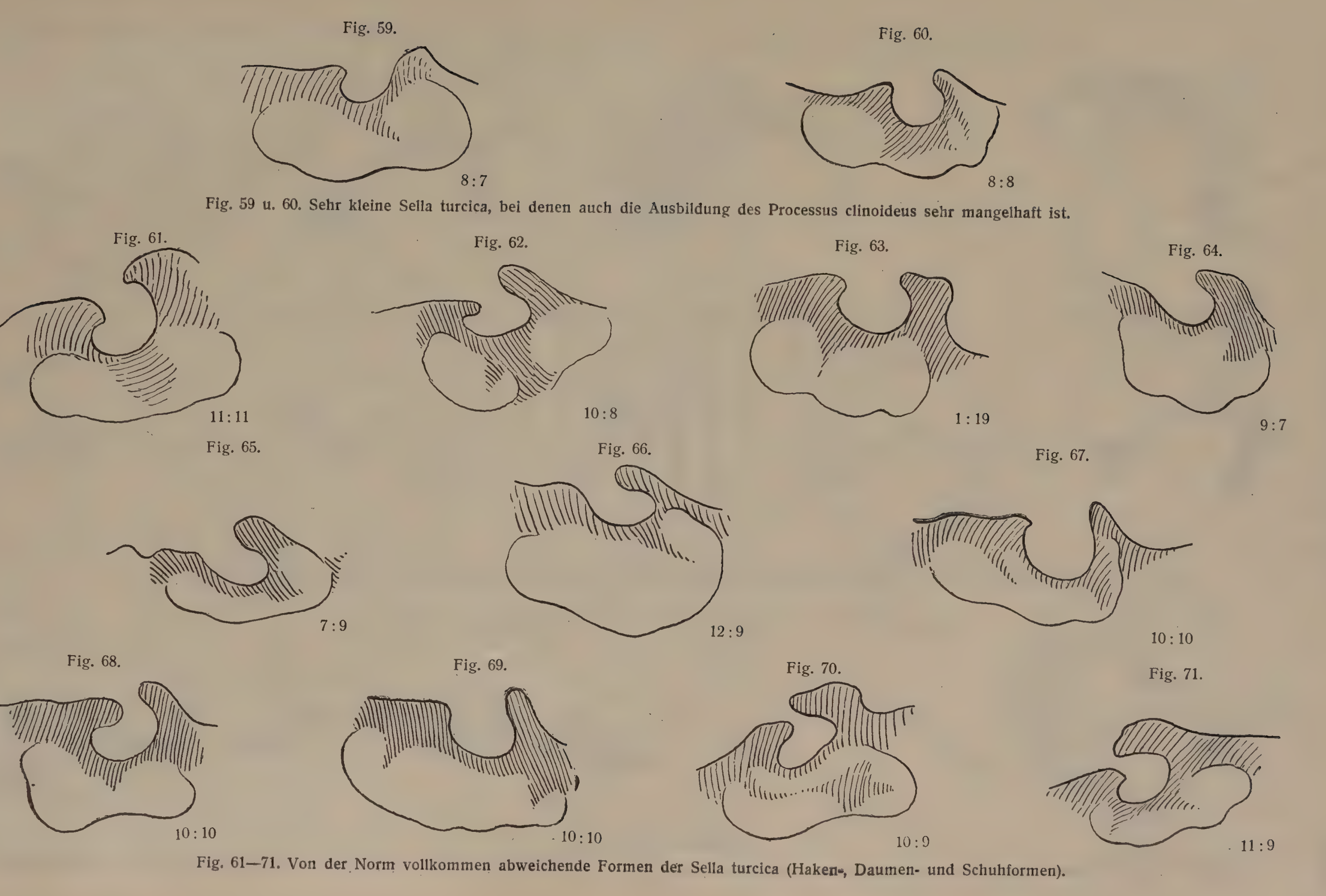


Fig. 59 u. 60. Sehr kleine Sella turcica, bei denen auch die Ausbildung des Processus clinoideus sehr mangelhaft ist.

Fig. 61—71. Von der Norm vollkommen abweichende Formen der Sella turcica (Haken-, Daumen- und Schuhformen).

Konfiguration der Sella turcica bei congenitalem Hydrocephalus nach Röntgenbildern von Schädeln aus dem pathologischen Museum der kgl. Charité (Berlin).

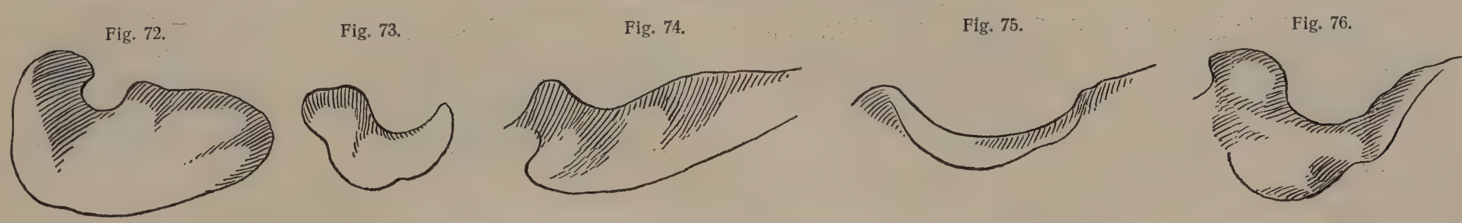


Fig. 72. Fig. 73. Fig. 74. Fig. 75. Fig. 76.

Fig. 72 zeigt normale Konfiguration trotz starker allgemeiner Vergrößerung der Schädelkapsel.

Konfiguration der Sella turcica bei Zwergwuchs, hypophysärer Adipositas und Akromegalie.

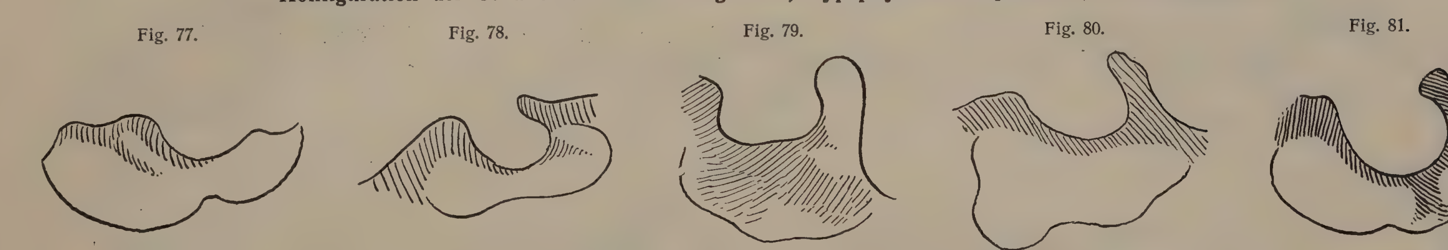


Fig. 77. Fig. 78. Fig. 79. Fig. 80. Fig. 81.

Fig. 77. Sella turcica bei einem Kind mit pluriglandulärer Erkrankung (9 Jahre alt).

Fig. 81. Hypophysäre Adipositas



Fig. 82. Fig. 83.



Fig. 84. Fig. 85.

Fig. 83. Hypophysäre Adipositas und Akromegalie (operiert und geheilt).

Fig. 84 u. 85. Zerstörung der Keilbeinhöhlen.

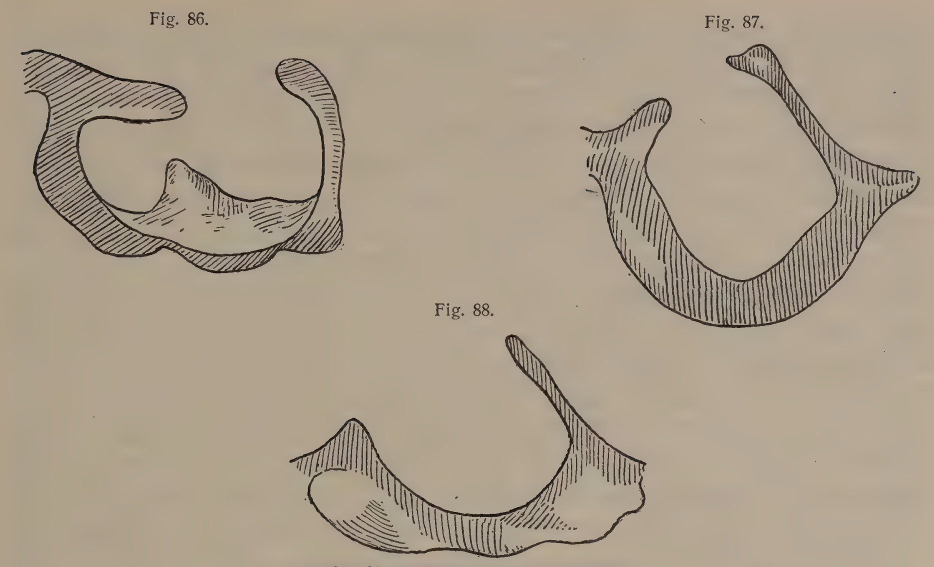


Fig. 86—88. Zerstörung der Keilbeinhöhlen.

In denjenigen Fällen, in denen der Eingang der Sella turcica durch die Geschwulst wenig verändert ist, werden auch keine Opticuserscheinungen ausgelöst.

Endlich muß noch darauf aufmerksam gemacht werden, daß ein Schwanken in der Größe des Gesichtsfeldausfalles auftreten kann. Gerade diese Erscheinung muß man kennen, weil sie eigentlich als charakteristisch gilt für die Lues cerebri. Sie erklärt sich meines Erachtens mit dem Vorhandensein der Cysterna chiasmatis und auch mit der bekannten Tatsache, daß alle Tumoren zeitweise an- und abschwellen. Die Hypophysenadenome sind aber außerdem sehr blutreich, oder es handelt sich um reine Hypophysencysten.

Die Veränderungen am Opticus stellen sich als eine reine einfache Atrophie dar in Form einer temporalen Abblassung. In einem Falle habe ich aber allerdings auch eine beiderseitige Stauungspapille gesehen.

Bei der Akromegalie können wir also, trotz Vorhandenseins eines Hypophysentumors, Fälle finden, die frei von Opticusstörungen bleiben. Als Regel gilt die bitemporale Hemianopsie. Man muß sich aber vor Augen halten, daß bei der allmählichen Ausbildung anfangs oder auch längere Zeit nur eine einseitige temporale Hemianopsie vorhanden sein, daß ferner auch eine einseitige komplette Blindheit vorkommen kann, daß schließlich auch eine homonyme Hemianopsie, ein centrales Skotom oder daß wechselnde Bilder von größeren oder kleineren Gesichtsfelddefekten möglich sind. Auch darauf muß man gefaßt sein, daß einmal statt der einfachen Sehnervenatrophie eine Stauungspapille auftritt (Fig. 39—46).

Seitdem *Oppenheim*[40] darauf hingewiesen hat, daß man im Röntgenbild das Vorhandensein eines Hypophysentumors durch die Vergrößerung der Sella turcica erkennen könne, sind wohl in allen einschlägigen Fällen Röntgenaufnahmen der Schädelbasis gemacht worden. Trotzdem finde ich, daß dar-

über, was als normale Größe und Konfiguration der Sella turcica im Röntgenbilde zu gelten hat, sehr schwankende und unsichere Auffassungen vorhanden sind. Für gewöhnlich hat die Sella turcica im Röntgenbild die Form einer Kürbisflasche, deren größter Längsdurchmesser 10 *mm* beträgt, bei einem konstanten Fokalabstand von 45 *cm*. Die Höhe dieses Hohlraumes, gemessen vom unteren Rand des Processus clinoideus posterior bis zum Grunde des Hohlraumes, beträgt durchschnittlich 8·8 *mm*. Ich meine, daß man diese Dinge am besten verdeutlichen kann, wenn man diese Gegend von der Röntgenplatte auf Papier durchpaust. Da auch bei der Reproduktion die Röntgenbilder selten ganz klare Bilder liefern, so habe ich es vorgezogen, eine ganze Anzahl derartiger normaler Durchzeichnungen zu geben, die ein Bild von den verschiedenen Formen der normalen Sella turcica entwerfen können (vgl. die Fig. 47—71). Auf 3 Punkte hat man bei den Betrachtungen der Sella turcica zu achten: 1. auf den Eingang, 2. auf die Konfiguration und 3. auf die Keilbeinhöhle. Der Eingang der Sella turcica wird stets gebildet durch die Processus clinoidei ant. et post. Beide stellen sich als deutliche Vorsprünge auf dem Röntgenbilde dar, welche den Eingang zur darunter liegenden Höhle flaschenhalsartig verengen; dabei ist für gewöhnlich der Processus clinoideus post. stärker ausgebildet und überragt den Processus clinoideus ant. Es kann passieren, daß sich der Processus clinoideus post. so weit über den vorderen Vorsprung herüberschiebt, daß der Hals der Höhle nicht mehr senkrecht zu ihr steht, sondern horizontal. Der Hals kann auch ziemlich weit werden, wenn der hintere Vorsprung fast senkrecht steht.

Die Höhle ist für gewöhnlich ziemlich symmetrisch ausgebildet mit einer geringen tieferen Ausbuchtung unter dem Processus clinoid. ant. Es gibt jedoch Höhlen, die hakenförmig erscheinen oder auch mit der Form eines gebogenen Fingers verglichen werden können. Der Haken ist frontalwärts gebogen. Eine weitere Variante ist derartig, daß die Sella turcica nicht ganz so tief ist, dagegen stark verbreitert, so daß ihr Durchmesser etwa 12 *mm* beträgt und zwei Ausbuchtungen unter die Processus clinoidei zeigt. Eine vollkommen abweichende Form findet man endlich in der Art, daß die Höhle das Aussehen eines leicht nach hinten geneigten Daumens hat. Was endlich das Röntgenbild des Keilbeinkörpers anbetrifft, so sieht man hier stets deutlich die in ihm gelegenen Keilbeinhöhlen. Es können zwei oder drei Räume sein, die durch schmale Leisten voneinander getrennt sind. Anderseits sieht man auch solche Röntgenbilder, bei denen der Teil, der hinter der hinteren Hälfte der Sella turcica und unter dem Clivus gelegen ist, vollkommen verknöchert ist. Dagegen scheint die vordere Keilbeinhöhle nie durch kompakte Knochenmassen ersetzt zu werden.

Mit Sicherheit kann man im Röntgenbild nur eine stärkere Vergrößerung konstatieren. *Cushing* hat in seinem Buch allerdings auch Fälle abgebildet, bei denen die Sella turcica sehr klein war und die Wandung stark verdickt. Auch ich habe in zwei Fällen von starker Adipositas, die das Aussehen der hypophysären hatten, den Eindruck gehabt, als wenn die Sella turcica abnorm

klein wäre. Da aber der Unterschied im Maß zwischen diesen Bildern und denen der normalen nur 1—2 *mm* beträgt, so habe ich, so verlockend die Diagnose einer Verkleinerung der Hypophyse als Ausdruck einer verminderten Funktion wäre, doch von dieser Diagnose Abstand genommen. Die Vergrößerung der Sella turcica kann ganz bedeutend sein, dabei können entweder die Processus clinoidei erhalten bleiben oder auch nur die vorderen oder die hinteren, und die Erweiterung kann dann nach unten oder auch seitlich gerichtet sein. Endlich sieht man eine Vergrößerung nach allen Richtungen. Bei der Ausdehnung des Tumors nach unten kommt es zu einem Zusammenbruch der Keilbeinhöhle. Das Keilbeindach, das, wie man sich bei der Operation oder Sektion überzeugen kann, häufig stark verdünnt ist, bricht einfach nach unten, und der Tumor wächst dann in die Höhle hinein. Man sieht dann an Stelle der Keilbeinhöhle im Röntgenbild nur dunkle Schatten. Ich möchte noch darauf aufmerksam machen, daß bei der Lues cerebri ebenfalls Verdunklungen der Keilbeinhöhlen gefunden sind (*Petrén*, *Thost*). Auch ich habe derartige Fälle gesehen. Hier ist aber die Form des Keilbeins gewahrt, nur statt der hellen inneren Räume sieht man dort schwarze Schatten. Dagegen können beim Hydrocephalus ähnliche Bilder wie beim Hypophysentumor zu stande kommen. Röntgenbilder, die von Hydrocephalenschädeln des pathologischen Instituts der Charité angefertigt worden sind, zeigen diese Vergrößerung sehr deutlich. Es ist jedoch irrig, anzunehmen, daß bei sehr starkem Hydrocephalus die Sella turcica stets verändert sein muß, sie kann vielmehr ihre normale Form behalten, wie das die Abbildungen zeigen (Fig. 72—76). Eine erweiterte Sella turcica kann also nicht allein nur die Folge eines Tumors der Hypophyse sein, sondern auch durch einen Hydrocephalus bedingt sein.

Symptome, welche durch die direkte Nachbarschaft des Tumors zum Gehirn und seinen Nerven hervorgerufen werden, können Oculomotoriusstörungen sein, leichter Nystagmus, gar nicht selten ungleiche Pupillen, ein Symptom, das zeitweise vorhanden sein kann, um auch wieder zu verschwinden. Patienten mit ungleichen Pupillen und bitemporaler Hemianopsie sollen nach *Schlesinger*[41] hemianopische Pupillenstarre aufweisen. Endlich kann auch Anosmie bei den Kranken konstatiert werden. Diese Symptome sprechen dafür, daß der Tumor zum Teil extrasellar liegt.

Cushing macht noch darauf aufmerksam, daß bei Fällen mit Hypophysentumor auch Ausfluß von Cerebrospinalflüssigkeit durch die Nase erfolgen kann. Auch *Boyd* hat einen solchen Fall beschrieben.

Die Patienten mit Akromegalie zeigen ferner psychische Störungen. In den Vordergrund tritt eine gewisse Apathie und Einengung des Gefühlslebens. Die Kranken werden indolent, teilnahmslos und stumpf in ihrem Gemütsleben. Man darf sich aber nicht vorstellen, daß diese Störungen einen sehr hohen Grad erreichen, besonders in den ersten Jahren der Erkrankung fehlen sie fast vollkommen. Ich habe mehrfach solche Patienten gesehen, die am Leben genau so teilnahmen wie andere gesunde Menschen. In einem Fall, in dem die Akromegalie außerordentlich stark ausgebildet war und sechs Jahre schon

bestand, war nichts von diesen psychischen Anomalien zu beobachten. Der Mann hatte im Gegenteil sich erst jüngst ein neues Geschäft eingerichtet und sorgte sich während seines Aufenthaltes im Krankenhaus erheblich um den Erfolg seines neuen Unternehmens. Dagegen kann man fast stets die Beobachtung machen, daß die Patienten die starke Veränderung, die mit ihrem Äußern vorgeht, und das Häßliche und Krankhafte ihres Aussehens kaum empfinden. Hier aber muß man die allgemeine menschliche Eigenschaft, sich selbst immer für anziehend und hübsch zu halten, in Betracht ziehen. Außerdem hat auch die Gewohnheit und der ganz langsame und unmerkliche Fortschritt der Veränderung an der Teilnahmslosigkeit Schuld. Ich bin nun der Ansicht, die ich auch schon in meiner Arbeit über das „Nervensystem und die innere Sekretion"[42] auseinandergesetzt habe, daß nicht so sehr die Hypophyse als solche schuld an den psychischen Störungen ist, sondern die sie begleitende Keimdrüsenatrophie. Wir wissen ja, daß die Funktionen der Keimdrüsen einen erheblichen Einfluß auf die Psyche ausüben. Die angeborene Aplasie der Geschlechtsdrüsen führt zu einem psychischen Infantilismus. Auf der anderen Seite sind die psychischen Veränderungen, die sich mit Eintritt der Menopause beim Mann sowohl als auch bei der Frau bemerkbar machen, sehr stark ausgeprägt. Bei der Akromegalie und der hypophysären Adipositas stehen im Vordergrund die Abnahme der Energie und des Gefühlslebens, Eigenschaften, die nach allem, was wir wissen, sicherlich abhängig sind von unserer Geschlechtsdrüsenfunktion. Von den Männern, welche an hypophysärer Adipositas leiden, wird immer betont, daß sie nicht nur äußerlich, sondern auch psychisch effeminieren. Es ist aber gerade der Verlust der Willenskraft und Energie, die diesen Eindruck hervorruft. Tritt bei den Akromegalen frühzeitig eine Störung der Keimdrüsenfunktion auf, so kann man auch schon im Beginn die psychischen Veränderungen wahrnehmen, die dieser Krankheit eigen sind. Anderseits habe ich gerade in meiner Arbeit über die Hypophysenerkrankungen Fälle geschildert, bei denen die Keimdrüsenfunktion nicht gestört war. Sie alle zeigten auch nicht die psychischen Veränderungen.

Es sind auch Fälle beschrieben worden, bei denen die Akromegalie sich mit jugendlichem Irresein kombiniert. Wahrscheinlich haben wir hier nur Zufälligkeiten vor uns; immerhin muß aber in Hinsicht auf meine eben geäußerte Ansicht, daß die psychischen Veränderungen in Beziehung zu der Einstellung der Keimdrüsenfunktion zu setzen sind, auf die Anschauung *Kräpelins* hingewiesen werden, wonach das jugendliche Irresein die Folge einer Störung der Keimdrüsenfunktion ist. Würde diese Meinung — vielleicht bringt die *Abderhalden*sche Methode, die *Fauser*[43] zuerst auf diesem Gebiete verwendete, Aufschluß — sich als richtig beweisen lassen, so könnte vielleicht ein Zusammenhang zwischen der Akromegalie und dem jugendlichen Irresein bestehen, zumal wir jetzt auch wissen, daß die Akromegalie in nicht seltenen Fällen zur Zeit der Pubertät zum Ausbruch kommt.

Eine weitere Ursache für diese psychischen Störungen kann auch erblickt werden in dem allgemeinen Hirndruck als Folge des Hypophysentumors. Be-

kanntlich findet man ja bei Hirntumoren psychische Störungen, die sich ganz ähnlich äußern wie die eben geschilderten. Sie finden vielfach ihre Erklärung in dem Kopfschmerz und dem Kopfdruck, der die Patienten plagt. Sowohl bei den übrigen Hirntumoren als auch bei denen der Hypophyse bildet sich mit der Zeit ein Zustand des Hindämmerns und der Schlafsucht aus. Auch hier scheint der Tumor als solcher als raumbeengender Körper zu wirken, nicht aber scheinen es die fehlenden Sekrete der Hypophyse zu sein, die diesen Zustand herbeiführen. Auch *Cushing* glaubt, daß diese Anschauung die wahrscheinlichste ist. Dagegen möchte er beim Hyperpituitarismus einen Zustand von Schlaflosigkeit auf die Überfunktion der Hypophyse zurückführen. Ich kann mich zu dieser Anschauung nicht bekennen, zumal ich ausgesprochene Zustände von Schlaflosigkeit bei Akromegalen nicht beobachtet habe.

Von seiten des Nervensystems wird hin und wieder noch über eine bedeutende Herabsetzung und ein Fehlen der Kniephänomene berichtet, während für gewöhnlich die Kniephänomene normal oder gesteigert sind. Es wird sogar in solchen Fällen, in denen noch über starke Schmerzen geklagt wird und die geschilderten Augensymptome vorhanden sind, von einer Pseudotabes acromegalica gesprochen. Doch fehlt in diesen Fällen stets die Ataxie, und auch ausgesprochene Sensibilitätsstörungen sind nicht nachzuweisen. Dagegen tritt im weiteren Verlauf der Krankheit häufig eine starke Muskelschwäche ein. Die Kranken werden schwerfällig, gehen sehr langsam und ermüden sehr schnell. Doch ist diese Schwäche nicht vom Nervensystem aus bedingt. Sie hat vielmehr ihren Grund in Stoffwechselstörungen, im Muskel selber und hängt wahrscheinlich zusammen mit dem gestörten Kohlehydratstoffwechsel. Diese Muskelschwäche kann ihren Ausdruck in Muskelatrophien finden. Es kann sogar ein hochgradiger allgemeiner Muskelschwund bestehen, wie ihn *Duchesneau*[44] beschrieb und irrtümlich zur Diagnose einer progressiven Muskelatrophie führte. In anderen Fällen fanden sich isolierte Atrophien an den Händen, an den Glutäen und an der Wadenmuskulatur. In einem Fall konstatierte *Comini*[45] eine Entartungsreaktion, die auf eine Neuritis des Nervus radialis zurückzuführen war.

II. Akromegalie, kombiniert mit hypophysärer Adipositas.

Die Akromegalie kann sich verbinden mit der hypophysären Adipositas. Diese Kombination kann bald im Überwiegen der einen Komponente, bald in der der anderen sich äußern. Es gibt sehr viele Fälle von ausgesprochener Akromegalie, bei denen sich eine gewisse Fettsucht konstatieren läßt. Umgekehrt findet man wieder andere, bei denen die Zeichen der hypophysären Adipositas sehr ausgesprochene sind und nur nebenher einige Symptome der Akromegalie laufen: Etwa die Vergrößerung der Nase, der Ohren und des Unterkiefers, verbunden mit der Prognathie und dem Auseinanderweichen der Zähne. Dagegen kann die Vergrößerung der Hände und Füße vollkommen fehlen. Die Impotenz und die Atrophie der Genitaldrüsen ist beiden Krankheiten gemeinsam. Auch die Zeichen des Hirndrucks kommen bei beiden Krank-

heiten in der gleichen Form vor, da ja auch die hypophysäre Adipositas unter Umständen, falls nicht ein Hydrocephalus vorliegt, die Folge eines Hypophysentumors ist. Der gleiche Tumor, das Adenom des Vorderlappens, kann die eigenartige Fettsucht bedingen. Bei der Besprechung der pathologischen Anatomie und den theoretischen Anschauungen über die Akromegalie und die hypophysäre Adipositas werden diese Zusammenhänge genauer erörtert

Fig. 89.

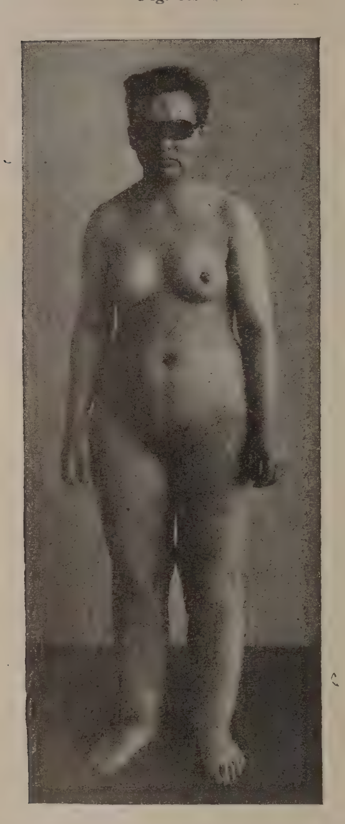


Fig. 90.



Fall von hypophysärer Adipositas, bei der die Fettablagerung sich nur abwärts von der Taille findet.

werden. Symptomatologisch hat man die hypophysäre Adipositas als eine Fettsucht charakterisiert, bei der sich das Fett an ganz bestimmte Stellen des Körpers anlagert, u. zw. an den Mammae, den Hüften, den Nates, den unteren Bauchpartien und vornehmlich an dem Mons Veneris. Diese Verteilung des Fettes ist in den ersten Fällen, die *Fröhlich* beschrieben hat, als typisch angesehen worden. Sie ist aber nicht in allen Fällen die gleiche. Am ausgesprochensten scheint dieser Typus sich bei den jugendlichen Formen der Adipositas zu finden, bei denen nicht selten ein Hydrocephalus die Ursache abgibt. In anderen Fällen kann die Fettverteilung, wie ich das bei zwei Schwestern beschrieben habe (Fig. 89 und 90), nur auf die Nates und die unteren Extremitäten

beschränkt sein, so daß bei diesen beiden Frauen der Eindruck hervorgerufen wurde, als wenn sie Pandurenhosen anhätten. Endlich gibt es Fälle, bei denen das Fett ganz gleichmäßig über den Körper sich ausbreitet. Nur bei den Männern ist in diesen Fällen fast immer an den Mammae eine stärkere Fettanhäufung anzutreffen, so daß man den Eindruck von weiblichen Brüsten erhält. Diese Ausbildung von Pseudomammae und die Ablagerung des Fettes an den Hüften hat dazu geführt, daß man bei diesen Kranken von einem femininen Typus spricht.

Während man bei den reinen Akromegalen fast stets eine normale Temperatur antrifft, so findet man bei den Kranken, bei welchen sich eine Adipositas hinzugesellt, ebenso wie bei den reinen Formen der hypophysären Adipositas eine subnormale Temperatur. Ferner ist bei diesen Kranken die Toleranzgrenze für Zucker erhöht. Eine alimentäre Glykosurie tritt auch dann noch nicht ein, wenn man ihnen größere Mengen Traubenzucker verabreicht. Die Frage des Zuckerspiegels im Blute bei diesen Fällen muß noch exakt untersucht werden.

Theoretisch wird von *Falta* und vielen anderen angenommen, daß bei der hypophysären Adipositas eine Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels stattfindet. Der experimentelle Beweis dafür ist noch nicht erbracht worden. Es wird dies vielmehr theoretisch gefolgert daraus, daß die Akromegalie, welche als Gegenstück zur hypophysären Adipositas angesehen wird und etwa ein ähnliches Verhältnis wie Basedow und Myxödem zueinander haben, einen gesteigerten Stoffwechsel aufweist. Endlich gilt auch die Temperaturerniedrigung als Beweis dafür. Die Kombination beider Formen läßt vermuten, daß sich alle möglichen Übergänge zwischen gesteigertem, normalem und vermindertem Stoffwechsel finden.

III. Die jugendliche Akromegalie.

Falta[46] bezeichnet diese Form als Frühakromegalie. Doch beschreibt er einige Fälle darunter, die nach meiner Ansicht zum partiellen Gigantismus gehören. Bis vor wenigen Jahren war man der Ansicht, daß die Akromegalie nicht vor dem 20. Lebensjahr zum Ausbruch kommt. Diese Anschauung ist aber sicher eine irrige, denn es gibt eine Anzahl von Fällen, bei denen sich schon um die Zeit der Pubertät einzelne Symptome zeigen, die rückschauend vom späteren Untersucher als akromegal bezeichnet werden müssen. Außerdem ist es auffällig, wie häufig man bei Akromegalen der Mitteilung begegnet, daß sie seit frühester Jugend in ihrer Familie durch einen großen Unterkiefer oder durch große Hände aufgefallen sind. Die Akromegalen äußern sich auch nicht selten dahin, daß in ihrer Familie große Hände oder ein massiger Unterkiefer oder eine prominente Nase erblich sei. Es scheinen diese Erfahrungen dafür zu sprechen, daß die Akromegalie im allgemeinen schon viel früher zum Ausbruch kommt als man gewöhnlich annimmt. Bei dem sehr langsamen Verlauf der Erkrankung bleiben nur im allgemeinen die ersten Symptome unbe-

achtet. Symptomatologisch unterscheiden sich diese Fälle nicht wesentlich von denen der Erwachsenen. Es handelt sich entweder um eine reine Akromegalie oder um Mischformen von Akromegalie mit Adipositas. Nur in einer Beziehung scheint ein Unterschied zu sein zwischen der jugendlichen Akromegalie und der der Erwachsenen: insofern, als bei den jugendlichen Individuen häufiger ein ausgesprochener Schwachsinn beobachtet wird (*Babonneyx*[47]). Es mag dies aber damit zusammenhängen, daß bei den jugendlichen Akromegalen die Heredosyphilis als ätiologisches Moment in Betracht kommt, ebenso wie sie beim Infantilismus und beim partiellen Riesenwuchs eine Rolle spielt. *Fournier* will auf dem Boden der Heredosyphilis auch einen allgemeinen Riesenwuchs gesehen haben, u. zw. erwähnt er 4—5 Fälle. *Pel*[48] hat in einer Familie jugendliche Akromegalie und Myxödem auf luetischer Grundlage gesehen. Ein zweites Moment ist bei der jugendlichen Akromegalie noch zu erwähnen. Bei der jugendlichen Akromegalie tritt die Familiarität stärker in den Vordergrund. So mag auf die von *Weygandt*[49] beschriebene Familie hingewiesen werden, in der nebeneinander Zwergwuchs und Riesenwuchs vorkam. Familiäre und hereditäre Akromegalie haben dann *Papillaut*, *Bonardi*[50], *Lewa*[51], *Fräntzel*[52], *Schwoner*[53], *A. Fränkel*[54] beobachtet. Der letztere berichtet über eine Familie, in der vier Mitglieder eine Kyphose hatten, die in der Kindheit begann. Mehrere Mitglieder hatten eine Prognathie und eine Verlängerung der Extremitäten. Ein Mitglied wies einen akromegalen Gigantismus auf und ein anderes Mitglied, das 14 Jahre alt war, war sehr korpulent und weit über sein Alter groß.

Auch das Auftreten einer Akromegalie in frühester Kindheit, wie es von *Salle*[55] beschrieben worden ist, spricht vielleicht für eine congenitale Anlage. Bei *Salle* war schon am Neugeborenen eine große Nase, Zunge und große lappige Ohrmuscheln zu beobachten und ein prominentes Kinn. *Thomas* will das von ihm beobachtete Kind nicht für akromegal ansehen. Endlich macht *Cushing* darauf aufmerksam, daß er als Zeichen einer Erblichkeit congenitale Defekte gesehen hat, wie z. B. ein persistierender Alantoiskanal, überzählige Brustwarzen und Anomalien an den Zähnen. Auch bei den Verwandten von derartigen Kranken sollen nach seiner Angabe sich gewisse Anomalien vorfinden. Die Frau, die *Goldstein*[56] beschreibt, deren Akromegalie nach Entfernung der Ovarien sich ausbildete, will ebenfalls seit Jugend her einen auffallend großen Unterkiefer gehabt haben und sehr starkknochig stets gewesen sein. Dieser Fall wäre dann so zu verstehen, daß die Patientin von Jugend her die Anlage zur Akromegalie hatte, die aber erst durch den Wegfall der Ovarien in späten Jahren manifest wurde.

Ätiologie.

Die eben angestellten Betrachtungen führen ganz zwanglos zur Frage nach der Ätiologie. Es scheint, daß die hereditäre Syphilis einen Einfluß auf die Entstehung der Krankheit ausübt. Wir wissen dann ferner von einigen wenigen Fällen (*Pel*[56a]), daß Schreck den Ausbruch der Krankheit herbeiführen

kann. Es zeigt sich auch hier eine gewisse Verwandtschaft zum Basedow, bei dem ja bekanntlich auch der Schreck die Erkrankung auslösen kann. Anderseits ist aber doch zu berücksichtigen, daß sehr viele Menschen einen sehr großen Schreck erleiden, ohne an der Akromegalie oder dem Basedow zu erkranken. Der Schreck stellt wahrscheinlich ebenso nur ein auslösendes Moment dar, wie in dem Fall von *Goldstein* die Entfernung der Ovarien. Damit kommen wir zu dem Resultat, das in den obigen Ausführungen schon erörtert worden ist, daß die Ursache der Erkrankung wahrscheinlich in einer congenitalen Veranlagung zu suchen ist.

Pathologische Anatomie.

Das Interesse an den Organveränderungen bei der Akromegalie hat sich von Anfang an auf zwei Dinge konzentriert. Erstens auf die Veränderungen am Knochensystem und zweitens auf die Hypophyse, auf die *Marie* als Ursache der Erkrankung gleich in seiner ersten Publikation hinwies. An den Knochen beobachtet man eine Vertiefung der Gefäßfurchen, eine Erweiterung der Gefäßlöcher, Exostosenbildung, die besonders sich da ausbilden, wo Muskeln und Bänder sich ansetzen, die ihrerseits auch verdickt und verstärkt sind. Es kann aber auch nur zu stalaktitähnlichen Protuberanzen kommen. Diese stachligen Knochengebilde sind auch wieder vornehmlich da zu finden, wo sich Muskeln ansetzen. Die Bevorzugung dieser Partien hat *Benda* und *Sternberg* dazu geführt, die Knochenprozesse mehr als sekundäre anzusehen, die bedingt sind durch die Hypertrophie der Muskeln. Es bilden sich aber nicht nur Exostosen, sondern auch wirkliche Knochenverdickungen, die sich am Unterkiefer, am Sternum, am Schlüsselbein und an den Rippen bemerkbar machen. Den charakteristischen Veränderungen am Gesicht der Akromegalen entsprechen auch die Knochenveränderungen des Schädels, die Verdickungen der Jochbögen, der Augenbrauenbögen und der Processus mastoidei. Am ausgesprochensten ist die Hypertrophie des Knochens am Unterkiefer, die alle Teile des Unterkiefers erfaßt und durch das vermehrte Wachstum zur Prognathie führt. Daneben tritt aber auch ein diesem hypertrophischen Prozeß entgegengesetzter auf, der zu einer Erweiterung der vorhandenen Hohlräume am Schädel führt, vor allen Dingen des Sinus frontalis. Aber auch die Höhlen des Warzenfortsatzes und die Highmorshöhle kann von diesem Prozeß betroffen werden. Dieser Prozeß bedingt neben der Hypertrophie der Knochen die Vorwölbung der Augenbrauenbögen, der Stirn und der Warzenfortsätze. Es scheinen also zwei Prozesse am Schädelknochen nebeneinander her zu laufen: Einmal eine Hypertrophie und dann eine Verdünnung gewisser Knochen. Diese Verdünnung betrifft manchmal nicht nur die Wandung des Schädels, sondern auch das Schädeldach selber.

So beschreibt *Petrén* einen Fall, in dem die Wand der Schädelhöhle im allgemeinen dünn ist, die Diploë zum größten Teil vermißt wird und auch sonst deutlich rarefiziert ist; die Tabula vitr. int. ist über dem äußeren Teil der Pars petrosa sehr dünn, teilweise durchlöchert. *Klebs, Duchesneau, Brooks, Moxter, Roy, Widal* und *From* haben ähnliche

Beobachtungen gemacht. *Ballet* und *Laignel-Lavastine* sahen eine Verdünnung der Schädelbasis, während das Schädeldach verdickt war.

Infolge dieser entgegengesetzten Prozesse kommt es teils zu Verengerungen, teils zu Erweiterungen der Nervenaustrittslöcher und zu einer Deformation der Orbita, die die Ursache des im Leben zu beobachtenden Exophthalmus abgeben kann. Endlich weist *Petrén* auf eine Anomalie des Schädels hin, die vornehmlich von *Papillaut* an dem Riesen Charles studiert worden ist. Es handelt sich dabei um eine Deformität, bei der die obere Spitze des Hinterhauptbeins sehr stark hervorspringt, so daß ein Niveauunterschied zwischen der Squama ossis occipitalis und dem Scheitelbein entsteht. Das Os occipitale hat dann die Form einer Schafsnase. Nach *Launois* und *Roy* soll diese Deformität charakteristisch sein für die Akromegalie, doch macht *Petrén* mit Recht darauf aufmerksam, daß sie an den vielen, in Seitenansicht abgebildeten Schädeln von Akromegalen sehr selten zu finden ist.

An dem Keilbein findet man in den Fällen, in welchen ein Hypophysentumor vorhanden war, eine sehr ausgedehnte Erweiterung der Sella turcica. Dabei kann es zur einfachen Durchlöcherung der Decke des Keilbeins kommen, in anderen Fällen bricht der ganze Boden durch. Je nach der Richtung, welche das Wachstum des Tumors nimmt, sind auch die Veränderungen an der Sella turcica. Wächst der Tumor nach oben, so werden die Processus clinoidei zerstört. In gleicher Weise werden sie auch zerstört, wenn der Tumor sich nach allen Seiten ausbreitet. In manchen Fällen, in denen es nicht zum Durchbruch des Tumors nach unten kommt, ist der Boden der Sella papierdünn. Es scheint aber auch das Gegenteil vorkommen zu können, daß eine erhebliche Verdickung sich ausbildet, wenigstens muß man das aus den Operationsprotokollen von *Hirsch* annehmen, welcher in einigen Fällen betont, wie schwierig es war, durch den Knochen zur Dura zu kommen. Endlich findet man an dem Keilbeinkörper der Akromegalen nicht selten den von *Sternberg* entdeckten Canalis craniopharingeus lateralis vor, der für gewöhnlich an hyperostotischen Schädeln verschwindet.

Die Auftreibungen des Warzenfortsatzes führen in Gemeinschaft mit Exostosen, die sich in der Wand des Gehörganges ausbilden, zur Verengerung des Gehörganges.

Die im Leben festgestellte Kyphoskoliose läßt sich auch an der Leiche feststellen. Man findet dann in manchen Fällen die Wirbelkörper vorne niedriger als hinten, andere Male ist die Höhe der Wirbelkörper im ganzen verringert, oder es treten auch Verschmelzungen mehrerer Wirbelkörper auf. Im übrigen zeigen auch die Wirbelkörper wie alle anderen Knochen des Körpers die typischen Veränderungen der Akromegalie. Es kommt zur Rauhigkeit der Muskelansatzflächen und zur Exostosenbildung. Es können am Wirbelkörper die Intervertebrallöcher verengert sein. Vielleicht beruhen die Schmerzen, die manchmal den Charakter der lancinierenden tragen, über die die Kranken klagen, und die selten beobachteten Muskelatrophien auf dem Druck, den die Nerven durch diese Verengerung erfahren.

Die Veränderungen, die sich an der Hand und am Fuß ausbilden, verdienen noch eine besondere Besprechung. Daß das Handskelet und Fußskelet durchaus nicht so massig ist, wie man nach der Besichtigung der Hand und des Fußes am Lebenden annimmt, ist schon bei der Besprechung der Symptome betont worden. Die Hand- und Fußwurzelknochen zeigen auch wieder die bekannten Rauhigkeiten und erweiterten Gefäßlöcher. Sie sind an den Phalangen und an den Metacarpi und Metatarsi nicht sehr ausgesprochen. In den Fällen, in denen es sich nach *Marie* um die massive Handform (Tatzenhand) der Akromegalie handelt, sind die Knochenverdickungen an den Phalangen und die osteophytischen Auflagerungen stärker ausgebildet. An den Endphalangen sieht man vielfach Exostosenbildungen und zackige Knochenauflagerungen. *Sternberg* will diese aber nicht, wie schon erwähnt, als bezeichnend für die Akromegalie ansehen, da er meint, daß sie sich auch an den Endphalangen normaler Menschen finden. Er weist auch darauf hin, daß man diese Beobachtungen auch am Röntgenbilde normaler Hände machen könne. Nach meiner Ansicht sind aber doch an den Endphalangen der Akromegalen diese Rauhigkeiten und kleinen Exostosen, die ganz unsymmetrisch sind, bei weitem stärker ausgebildet als bei normalen Menschen.

Entsprechend den beiden Prozessen der Verdickung und der Verdünnung des Knochens, wie ich sie am Schädel besprochen habe, zeigt auch die Struktur der Knochen zwei verschiedene Veränderungen: Erstens findet sich eine Verdickung des Periostes, auch die Arterien sind verdickt und erweitert; es kommt zur Auflagerung neuer Schichten oder die periostale Knochenbildung ist mehr diffus, es treten sklerosierende Hypertrophien auf, besonders am Schädeldach, an den Diaphysen der langen Knochen und an den Phalangen.

Die zweite Form der Veränderung ist am Knochenmark zu beobachten, hier macht sich eine Resorption der alten Knochen bemerkbar und daneben eine Neubildung von Knochengewebe, die sehr langsam vor sich geht. In manchen Fällen ist der Resorptionsprozeß stärker ausgebildet als die Neubildung. Immer sind die Markräume zwischen den Knochenbälkchen vergrößert, so daß die ganze Markhöhle unregelmäßig gestaltet sein kann.

Die Veränderungen an der Haut und des Unterhautzellgewebes, auf die wohl vornehmlich die Vergrößerung der Hände und Füße zurückzuführen ist, stellen sich als eine allgemeine Hypertrophie aller Teile der Haut dar, mit besonderer Betonung einer Bindegewebsvermehrung, die dem Bilde etwas Typisches gibt. Diese Bindegewebsvermehrung findet sich auch in den Muskeln, die schlaff und atonisch sind und alle Zeichen der Muskeldegeneration aufweisen können. Desgleichen hat jüngst *Petrén* in seinem Fall eine Bindegewebsvermehrung am Rückenmark festgestellt. Verschiedentlich sind leichte Sklerosen der Hinter- oder Seitenstränge bei der Akromegalie oder eine leichte, diffus begrenzte Sklerose der weißen Substanz beobachtet worden; doch sieht *Petrén* diese Störungen durchaus nicht als charakteristisch an. Dagegen scheint die Vermehrung des Bindegewebes vornehmlich an den Rückenmarkshäuten und der Verdickung der Gefäße für Akromegalie zu sprechen. *Petrén* fand in

seinem Fall eine Wucherung der Ependymzellen, dabei ist an vielen Stellen der Centralkanal verlorengegangen. Auch andere Forscher haben ähnliche Beobachtungen gemacht (*Launois* und *Roy*[57], *Meyers*[58], *Schultze*[59], *Cagnetto*[60], *Dallemagne*[61]), woraus *Petrén* schließt, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Akromegalie und dem Auftreten der Ependymwucherungen am Rückenmark anzunehmen sei.

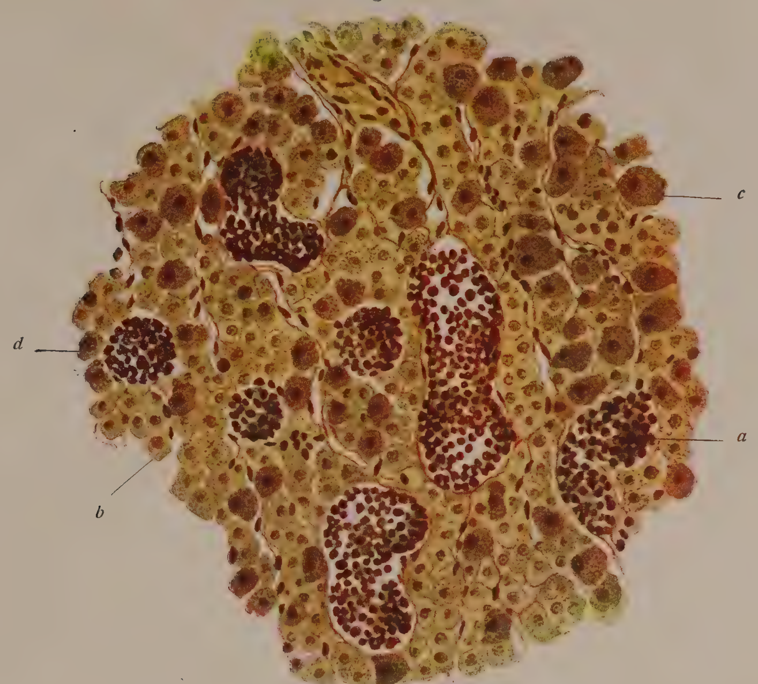
Es sind auch diffuse und partielle Verdickungen und Vergrößerungen des Rückenmarks beschrieben worden. Diese Veränderungen gehören schon in das Kapitel der Splanchnomegalie. Die Vergrößerung und die Gewichtszunahme der einzelnen Organe kann ziemlich beträchtlich sein. Diese Gewichtszunahme kann bis zu einem Drittel des normalen Gewichtes betragen und macht sich an fast allen Organen bemerkbar: Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Herz, Lungen, Schilddrüse. Auch die Nebenniere wird in vielen Fällen als vergrößert beschrieben. In einem Teil der Fälle beruht die Splanchnomegalie auf einer Wucherung des Bindegewebes, in einem anderen Teil handelt es sich um eine hypertrophische und hyperplastische Vergrößerung. Außerdem findet man, wie das von verschiedenen Autoren (*Klebs*[62], *Cunningham*[63], *Claus* und *van der Stricht*[64]) beschrieben worden ist, einen enormen Blutreichtum bei den akromegalen Leichen. Dieser besondere Blutreichtum wird von *Freud* und von *v. Recklinghausen*[65] als die Ursache der Splanchnomegalie angesehen. Und *Amsler*[66] fragt, ob nicht die Akromegalie auf dieses Moment zurückzuführen sei.

Auffällig ist das Verhalten der Genitaldrüsen, die in einem Gegensatz zur eben beschriebenen Splanchnomegalie stehen. An den Hoden und an den Ovarien beobachtet man eine sehr weitgehende Atrophie, welche sowohl die äußere wie die innere Drüse betrifft.

Hypophyse.

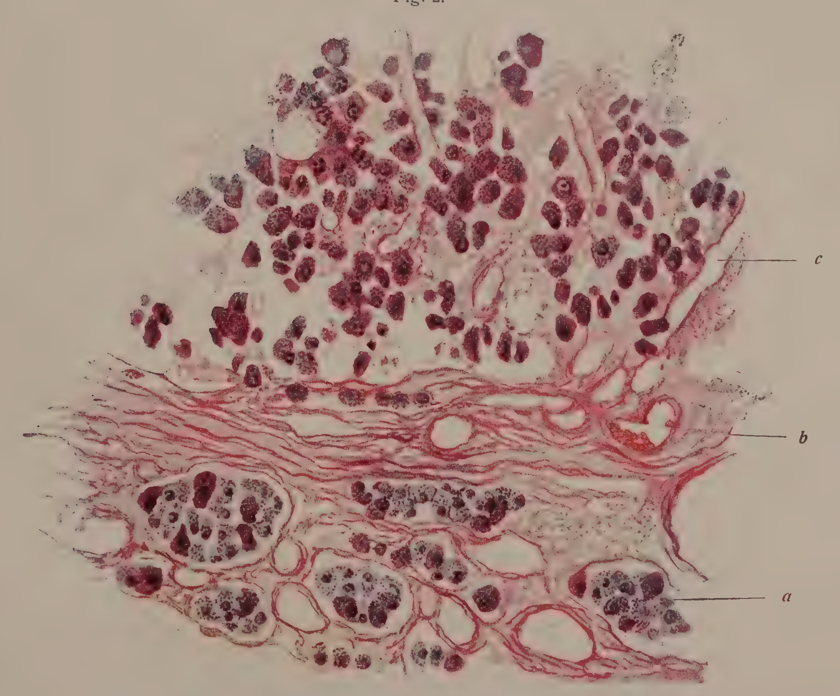
Die Veränderungen an der Hypophyse haben stets ein außerordentliches Interesse erweckt, weil sie von Anfang an als der Ausgangspunkt des ganzen Leidens angesehen worden sind. Nur in einer Anzahl von Fällen ist ein Tumor der Hypophyse nicht festgestellt worden. *Petrén* übt an diesen Fällen eine eingehende Kritik, kommt aber doch zu der Überzeugung, daß es sicherlich Fälle gibt, bei denen auch durch eine mikroskopische Untersuchung keine Veränderung der Gewebe festgestellt werden konnte. Nachdem aber *Erdheim* nachgewiesen hat, daß die Hypophyse normal sein könne, aber in der Keilbeinhöhle eine Geschwulst sich finden kann, die von akzessorischen Hypophysenkeimen ausgeht, dürfen nur solche Fälle als beweisend angesehen werden, bei welchen auch diese Tumoren fehlen. In dem *Petrén*schen Falle vermisse ich eine daraufhin vorgenommene Untersuchung. Auf das Theoretische soll weiter unten eingegangen werden. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle werden dagegen Tumoren der Hypophyse gefunden, welche von sehr verschiedener Größe sein können, sie können einen Umfang haben, der nicht nur die Sella turcica ein-

Fig. 1.



Drüsenstränge aus einem normalen Vorderlappen der Hypophyse.
a Blutgefäße; *b* chromophobe Zellen (Hauptzellen); *c* chromophile, eosinophile Zellen
d chromophile, basophile Zellen.

Fig. 2.



Hypophysentumor (nach einem Schnitt, den ich Herrn Prof. Dr. *Benda* verdanke).
a Normale Drüsenalveolen des Vorderlappens der Hypophyse (Drüsenalveolen mit stark und schwach gekörnten Epithelzellen, schmale Stromabalken; *b* Grenzzone des Drüsengewebes (Verbreiterung der Stromabalken, Erweiterung der Blutgefäße); *c* Geschwulstgewebe, Alveolen mit gekörnten Zellen, freie Gefäßverzweigungen.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



nimmt, sondern auch dazu führt, daß der Tumor extrasellar liegt und erhebliche Druckerscheinungen am Gehirn hervorruft. Es kommen aber auch Tumoren vor, welche die Hypophyse nur wenig vergrößern und nur mikroskopisch festzustellen sind. *Bendas* Untersuchungen verdanken wir es, daß die Art des Hypophysentumors, der zur Akromegalie führt, erkannt worden ist. Er hat einwandfrei festgestellt, daß der Tumor der Hypophyse bei der Akromegalie ein Adenom des Vorderlappens ist, in dem die eosinophilen Zellen vornehmlich vermehrt sind (Tafel XX, Fig. 2); doch beschreibt *Cushing* auch solche, die aus chromophoben Zellen zusammengesetzt sind.

Der Bau der normalen Hypophyse.

Die normale Hypophyse hat die Größe eines kleinen Kirschkernes. Sie setzt sich aus drei Teilen zusammen: aus dem nervösen Teil, der Pars intermedia und dem drüsigen Teil, dem Vorderlappen, während der nervöse Teil als Hinterlappen bezeichnet wird. Dazu kommt noch das Infundibulum, durch das die Hypophyse mit dem Gehirn verbunden ist. Der Vorderlappen der Hypophyse ist bei weitem größer als der Hinterlappen. Es handelt sich beim Vorderlappen um ein drüsiges Gewebe, welches zahlreiche Blutgefäße und Lymphgefäße enthält, und ein bindegewebiges Gerüst (Tafel XX, Fig. 1). Man unterscheidet zwei Arten von Zellen, je nachdem sie durch Chrom tingierbar sind oder nicht: die chromophilen und die chromophoben oder Hauptzellen. Nach *Benda* und auch nach *Kreutzfeld* sind diese beiden Zellarten im Wesen nicht verschieden, sondern nur verschiedene, nach den Sekretionsstadien wechselnde Zellen ein und derselben Zellart. *Gemelli* hält sie für verschiedene Zellen, während *Erdheim* behauptet, daß die chromophilen Zellen von den Hauptzellen abstammen. Die Hauptzellen sind es, welche nach *Erdheim* und *Stumme* während der Schwangerschaft vermehrt sind. Die chromophilen Zellen werden wieder in eosinophile und basophile Zellen unterschieden, je nachdem sich die im Zellleib befindlichen Granula färben. Die eosinophilen Zellen sind rundlich oder polyedrisch, haben feine Granula und einen kleinen runden, häufig central gelegenen, gut färbbaren Kern. Die cyanophilen oder basophilen Zellen sind größer, mit Hämatoxilin schön dunkelblau gefärbt, haben gröbere Granulis, exzentrisch liegende Kerne und im Zelleib rundliche Vakuolen.

Der Hinterlappen stellt sich als eine Ausstülpung der vorderen Hirnblase dar und hat die Struktur nervösen Gewebes. Er besteht aus Gliagewebe, mit eingelagerten größeren Zellen, die als rudimentäre Ganglienzellen angesehen werden, und aus Nervenfasern. Zwischen dem Vorder- und dem Hinterlappen findet sich die Pars intermedia, die durch kleine Cystenbildungen ausgezeichnet ist, in denen eine hyalinartige Masse vorhanden ist. Die Epithelzellen daselbst sind scharf begrenzt und haben ein ungefärbtes, fein granuliertes Protoplasma, doch sieht man auch Zellen, die mit kleinen eosinophilen Granulis erfüllt sind. Nach *Herring*, dem sich auch *Cushing* und *Götzsch* anschließen, werden die in der Pars intermedia gebildeten hyalinen Partikelchen durch das Infundibulum dem dritten Ventrikel und damit der Cerebrospinalflüssigkeit zugeführt.

Das Adenom der Hypophyse, wie es *Benda* nachgewiesen hat, gilt als Zeichen dafür, daß die Hypophyse eine hypersekretorische Tätigkeit entfaltet, vor allen Dingen wird darauf aufmerksam gemacht, daß die eosinophilen Zellen in der Geschwulst die gleichen sind wie die der normalen Drüsen. Sie stellen mit den basophilen Zellen, wenn auch nicht die einzigen, so doch wenigstens die wesentlichsten Träger der Sekretion im Vorderlappen der Hypophyse dar. Dieses Adenom kann sich mit der Zeit umwandeln und entarten, so daß das Gewebe dann den Eindruck eines Sarkoms macht. Eine Metastasenbildung kommt fast nie vor (*Cagnetto*). Dagegen kann man auf Grund des Baues einer Geschwulst, wie das auch *Hirsch*[67] betont, nie sagen, ob ihr Wachstum ein beschränktes ist oder ob die Geschwulst zu den stark wuchernden gehört, ein Punkt, der für die Prognose bei einer Operation von großer Wichtigkeit wäre. Die Geschwulst kann sich aber auch soweit verändern, daß sie vollkommen erweicht. Die Cyste enthält dann Gewebsreste und Flüssigkeit. Neben dem eosinophilen Adenom kommt ein basophiles vor, dessen Hauptträger basophile Zellen sind. Von *Erdheim*[68], *Pick*[69], *Bauer* und *Wassing*[34] sind solche Adenome beschrieben worden. Die beiden letzteren Autoren meinen, daß diese Adenome einen ursächlichen Zusammenhang mit der hypophysären Adipositas haben.

Über das Wesen der Akromegalie sind sehr verschiedene Theorien aufgestellt worden. Da die Hypophyse und ihre physiologische Bedeutung im Mittelpunkt der meisten Theorien über die Entstehung der Akromegalie stehen, so muß hier in kurzen Strichen die Physiologie auf Grund der experimentellen Studien der letzten Jahre skizziert werden. Es ist dies auch deswegen nötig, weil unser therapeutisches Handeln bei der Akromegalie abhängig ist von der Anschauung, ob für die Akromegalie die Hypophyse als ätiologisches Moment in Betracht kommt oder nicht.

Physiologie der Hypophyse.

Hauptsächlich die Experimente der letzten Jahre, die sich mit der Entfernung der Hypophyse beschäftigten, haben Resultate ergeben, welche auch für die menschliche Pathologie verwertbar sind. Nachdem von verschiedenen Seiten versucht worden war, die Hypophyse vollkommen zu entfernen, will *Aschner* endlich mit seiner Operationsmethode Erfolge erzielt haben, bei denen die Tiere lange Zeit lebend blieben. Er meint daher, daß die Hypophyse kein absolut lebenswichtiges Organ sei, während alle Untersucher vor ihm mit Ausnahme weniger, so *Friedmann* und *Maaß*[70], das Gegenteil behauptet haben. Dieser Behauptung treten neuerdings *Ascoli* und *Legnani* entgegen, die an ausgedehnten Experimenten und mikroskopischen Untersuchungen, die bei *Aschner* fehlen, zeigen konnten, daß Tiere, denen die Hypophyse vollkommen entfernt ist, zu grunde gehen. Meine Erfahrungen sprechen ebenfalls dafür, daß die vollkommene Entfernung der Hypophyse zum Tod der Tiere führt. Damit würde das Hauptverdienst *Aschners* um die Hypophysenforschung wegfallen, denn *Cushing* und seine Mitarbeiter haben alles das, was *Aschner* bei seinen Versuchen feststellte, schon früher gefunden, wenn sie geringe Reste des Vorderlappens stehen ließen.

Es scheint, daß die Hypophyse eine außerordentliche Bedeutung für die gesamten trophischen Vorgänge des Organismus hat. *Cushing* und seine Mitarbeiter und neuerdings

Aschner haben vor allen Dingen gezeigt, daß durch die Entfernung der Hypophyse eine schwere Wachstumsstörung beim wachsenden Tiere auftritt. Gegenüber den Kontrolltieren bleiben diese Tiere zwerghaft und klein. Es handelt sich dabei um eine Wachstumsstörung, die vornehmlich die Knochen betrifft. Ob diese Wachstumsstörung ausschließlich als ein Produkt des Hypophysenausfalles anzusehen ist, ist natürlich vorläufig nicht so ohneweiters zu bejahen. Wir wissen ja, daß auch bei Entfernung der Schilddrüse ein Zwergwachstum bei Tieren beobachtet wird, und neuerdings haben auch *Klose* und *Vogt*[71] nach Exstirpation der Thymusdrüse gleiche Resultate erzielt. Die zweite Störung, die nach Entfernung der Hypophyse zu beobachten ist, ist die außerordentliche Fettsucht dieser Tiere, Es tritt eine Adipositas auf, die ganz enorm ist und die sowohl die inneren Organe als auch das Unterhautfettgewebe betrifft. *Cushing, Livon*[72], *Ascoli*[73] und *Aschner* haben diese Tatsache feststellen können. Dann hat *Cushing* nach Entfernung der Hypophyse das Auftreten einer Hyperglykämie beobachtet, die allerdings *Aschner* nicht gefunden hat, die aber mit den Beobachtungen am Menschen gut übereinstimmt. *Cushing* hat mit seinen Mitarbeitern zusammen die Art und den Modus der Hyperglykämie des genaueren untersucht. Er fand, daß vorzüglich diese Hyperglykämie gebunden sei an den Verlust des hinteren Lappens. In solchen Fällen trat auch eine Steigerung der Toleranz für Zucker, der sowohl intravenös als auch per os eingeführt wurde, ein. Nachdem anfangs unmittelbar nach der Operation immer eine Glykosurie zu beobachten war, die er als Folge der Operation ansieht, hat er stets nach Entfernung des hinteren Lappens oder auch in solchen Fällen, in denen ein Teil des Vorderlappens mit entfernt war, eine größere Toleranz gegen Zucker wahrgenommen. Dagegen trat eine solche Toleranzsteigerung bei Entfernung des Vorderlappens nicht ein. Wurde dann Hinterlappenextrakt oder Pituitrinum infundibulare injiziert, so war die Folge davon die, daß jetzt die Toleranzgrenze für den Zucker herabsank und etwa den Grad wie vor der Operation hatte. Und zu diesen Untersuchungen von *Cushing* passen auch die Versuche von *Falta* und *Bernstein,* die beim Menchen Pituitrin injizierten und den Gaswechsel beobachteten. Sie spritzten einmal den Extrakt des infundibularen Teiles ein und fanden, ohne daß der respiratorische Quotient sich veränderte, einen erheblichen Anstieg des Sauerstoffverbrauches, dessen Höhepunkt nach $^3/_4$ Stunden in manchen Versuchen noch nicht erreicht war. Verwendeten sie aber einen Extrakt vom glandulären Teil der Hypophyse, so erhielten sie ein Absinken des Sauerstoffverbrauches, der viel rascher stattfand als die Abnahme der Kohlensäureproduktion, so daß der respiratorische Quotient ganz erheblich anstieg. Es weist das darauf hin, daß hier eine Steigerung im Kohlenhydratstoffwechsel vor sich geht. *Falta* und *Bernstein* machen auch darauf aufmerksam, daß bei der Akromegalie, einem Überfunktionszustand der Hypophyse, sich bekanntlich in einem sehr großen Teil der Fälle Glykosurie findet, während umgekehrt bei der Dystrophia adiposogenitalis die Assimilationsgrenze für Kohlenhydrate eine Erhöhung erfährt. Es soll also bei der Akromegalie eine besondere Lebhaftigkeit, bei der Dystrophie eine Trägheit des Kohlenhydratstoffwechsels stattfinden. Dazu würde die Anschauung von *Cushing* gut passen, welcher glaubt, daß die Dystrophia adiposogenitalis durch die Stauung des Zuckers bedingt wird. Ich gehe auf diesen Punkt genauer ein, weil ich glaube, daß gerade diese Tatsachen, die der Tierversuch uns gelehrt hat, geeignet sind, uns die Diagnose einer Hypophysenerkrankung in gewissen Fällen zu erleichtern. Auch die Tatsache, die *Aschner* gefunden hat, daß bei Entfernung der Hypophyse die Adrenalinglykosurie auf ein Minimum reduziert wird, spricht für eine Einwirkung der Hypophyse auf den Zuckerstoffwechsel, wie sie durch die *Cushing*schen Versuche bewiesen wird, wenn auch *Aschner* diesen Einfluß bestreitet und glaubt, daß die Störung des Zuckerstoffwechsels durch eine Verletzung des Tuber cinereum ausgelöst wird. Wie groß der Einfluß der Hypophyse auf den gesamten Stoffwechsel ist, geht auch aus den Versuchen von *Porges* und *Aschner*[74] hervor, die zeigten, daß durch das Fehlen dieser Drüse ähnlich wie bei dem der Schilddrüse eine Herabsetzung des Gasstoffwechsels eintritt. Von *Cushing* wird die Hyperglykämie als die Ursache der Fett-

sucht angesehen, weil er der Meinung ist, daß der Zucker gestaut wird, nicht verbrannt und infolgedessen als Fett abgesetzt wird. Untersuchungen, die ich eben anstelle, werden ergeben, ob diese Anschauung richtig ist oder der Modus ein anderer. Auf jeden Fall wäre es außerordentlich interessant, wenn die hypophysäre Adipositas nicht als direkte Folge der Störung der Hypophysentätigkeit anzusehen wäre, sondern erst indirekt über die Störung im Zuckerhaushalt ginge.

Unter den Tatsachen, die durch die neueren Versuche über die Physiologie der Hypophyse uns bekannt geworden sind, muß auf eine besonders hingewiesen werden, weil sie für den Kliniker von Interesse ist. *Schäfer* konnte zeigen, daß Verletzungen der Hypophyse bei Hunden eine Vermehrung der Harnentleerung zur Folge hat. Ebenso sah *Cushing* bei seinen Hunden unmittelbar nach der Operation eine Polyurie, und dann hat *Schäfer* auch gesehen, daß Verfütterung von kleinen Mengen Hypophyse eine Ausscheidung größerer Mengen von Urin zur Folge hatte, aber nur dann, wenn Zwischenteil und Hinterlappen als Futter benutzt wurden. Es ist diese Tatsache ja von Interesse für die Frage, ob die Polyurie und Polydipsie, die man bei Hypophysenerkrankungen beobachtet, zu den Erscheinungen zu rechnen ist, welche direkt auf die Hypophyse zu beziehen sind, oder aber ob sie indirekt als Folge eines Druckes des Bodens des dritten Ventrikels anzusehen sind. Es ist auch leicht möglich, daß diese Polyurie in Zusammenhang steht mit den Erscheinungen, welche durch Injektion von Pituitrin an den Beckenorganen hervorgerufen werden. An der Niere ruft das Pituitrin zwei entgegengesetzte Vorgänge hervor: einmal eine Blutdrucksteigerung und zweitens eine Hemmung der Sekretion; in anderen Fällen aber bedingte die Injektion nach *Schäfer*[75] und *Magnus* eine Vermehrung der Urinsekretion, und es kam vor, daß selbst ohne Blutdrucksteigerung eine stärkere Diurese sich bemerkbar machte, so daß *Schäfer* annimmt, daß im Extrakt eine Substanz vorhanden ist, welche direkt reizend auf die sekretorischen Zellen der Niere wirkt. Als eine weitere Veränderung des Organismus durch den Ausfall der Hypophyse ist das Zugrundegehen der Keimdrüsen anzusehen. Der enge Zusammenhang, der zwischen Keimdrüse und Hypophyse besteht, ist ja schon frühzeitig erkannt worden und hat *Tandler*[76] zu dem Ausspruch geführt, daß die Keimdrüsen das Maß des Wachstums bestimmen, die Hypophyse aber das Wachstum selbst. *Tandler* glaubt auch, daß die Körpergröße der unter verschiedenen Breiten lebenden Völker abhängig sei von der verschiedenen frühen oder späten Reifung der Keimdrüsen. Je länger die Hypophyse ihre Alleinherrschaft ausübt, desto langbeiniger werden die Menschen. Völker, bei denen die Keimdrüsenreifung früh einsetzt, wie bei den südlichen, bleiben daher klein. Je weiter man nach Norden heraufkommt, desto später tritt diese Reifung ein und um so größer wird der Menschenschlag. Für Europa scheint dies zuzutreffen, weniger für die Lappen, die Eskimos und die Neger.

Bekanntlich hat die Klinik zuerst festgestellt, daß bei Hypophysenerkrankungen die Keimdrüsenfunktion abnimmt. Nun haben die Experimente *Aschners* deutlich gezeigt, daß eine Entfernung der Hypophyse eine Atrophie der Keimdrüse zur Folge hat, aber nur bei jungen Tieren; bei älteren, geschlechtsreifen Tieren findet sich diese Atrophie nicht, wenigstens bestreitet *Aschner* diese Tatsache, während *Biedl*[77] und *Cushing* auch bei erwachsenen Tieren in einigen Fällen nach partieller Exstirpation der Hypophyse eine hochgradige Atrophie des Genitales gesehen haben. *Aschner* dagegen glaubt, daß in diesen Fällen eine akzidentelle Hirnschädigung vorgelegen habe. Er bestreitet auch die von *Cushing* beobachtete Tatsache, daß nach Hypophysenexstirpation eine Steigerung der Genitalfunktion zu beobachten sei.

Das Interesse für die Funktion der Hypophyse ist in letzter Zeit durch die Entdeckung von *Frankl-Hochwart* und *Fröhlich*[78] sehr stark geworden. Sie konnten zeigen, daß das Extrakt aus dem hinteren Lappen der Hypophyse vornehmlich auf die sympathischen Nerven der Beckenorgane wirkt und daß diese Wirksamkeit noch stärker am graviden Uterus zum Ausdruck kommt. Das Pituitrin wurde als schwächeres, aber als

ein länger wirkendes, dem Adrenalin gleichzusetzendes Mittel erkannt. Die Folge dieser Entdeckung war, daß man das Pituitrin in die Praxis als Wehenmittel einführte, und die vielen Veröffentlichungen des letzten Jahres zeigen, wie groß der Erfolg dieses Mittels als geburtsförderndes ist. Diese Wirksamkeit des Pituitrins auf den Sympathicus und vornehmlich den der Beckenorgane scheint aber in der Pathologie keine wesentliche Rolle zu spielen. Weder im Tierversuch noch bei Hypophysenerkrankungen der Menschen hat man bislang Erscheinungen feststellen können, die sich als Folgeerscheinungen der Reizung oder des Wegfalls eines Reizes der sympathischen Beckennerven charakterisieren ließen.

Es mag hier schließlich noch darauf hingewiesen werden, daß auch in der Hypophyse eine Substanz vorhanden ist, welche auf den Blutdruck erniedrigend wirkt. Da man aber in allen anderen Drüsen eine solche Substanz gefunden hat, so wird allgemein angenommen, daß dieses den Blutdruck herabsetzende Sekret kein Specificum ist. Nach den Untersuchungen von *v. Fürth* und *Schwarz*[79] wird diese Substanz als Cholin angesehen, und auch von verschiedenen Autoren wird diese Annahme als richtig erkannt, während nur *Popielski*[80] dem widerspricht und die Wirkung seinem hypothetischen Hypotensin zuerteilt.

Will man nun auf Grund der experimentellen Studien und unserer pathologischen Erfahrungen eine Einteilung der Funktionen auf die verschiedenen Teile der Hypophyse wagen, so, glaube ich, wird das heute in großen Umrissen schon gelingen. Aus der Pathologie der Akromegalie wissen wir, daß es sich stets um Geschwülste des Vorderlappens handelt, welche zu dieser Krankheit führen. Dem entspricht es auch, daß man bei der Entfernung der gesamten Hypophyse einen Zwergwuchs findet. Man wird also mit gutem Recht annehmen können, daß der Vorderlappen ein Sekret liefert, welches für das Wachstum von Einfluß ist. Dagegen scheint dem Hinterlappen und der Pars intermedia ein Hormon eigen zu sein, das dem Adrenalin ähnlich ist. Seine Wirkung auf den Sympathicus ist bekannt, und die *Cushing*schen Untersuchungen haben ergeben, daß dieses Hormon ebenfalls mit dem Zuckerstoffwechsel, wie das Adrenalin, etwas zu tun hat. Wenn die Annahme *Cushings* richtig ist, die außerordentlich viel Wahrscheinlichkeit hat, daß der Mangel der Verbrennung des Zuckers zur Fettsucht führt, so würde die bei der Hypophyse zu beobachtende Fettsucht ebenfalls auf den Hinterlappen zu beziehen sein. *Fischer* hat ja die Vermutung zuerst ausgesprochen, daß die hypophysäre Adipositas die Folge einer Unterfunktion des Hinterlappens der Hypophyse sei, und hat das durch pathologische Studien zu beweisen gesucht, indem er zeigte, daß durch den Tumor des Vorderlappens der Hinterlappen durch Druck geschädigt würde. Zugleich nimmt er auch an, daß das Sekret des Hinterlappens einen Einfluß auf die Keimdrüsen ausübt. Und endlich hat *Schäfer* gezeigt, daß die Verfütterung der Pars intermedia und des Hinterlappens zur Polyurie führt. Verteilt man die Funktionen dergestalt auf die verschiedenen Drüsenabschnitte, so kommt man auch zu einer Einteilung der Hypophysenerkrankungen, wenn auch diese Einteilung vorläufig noch sehr schematisch sein muß. Man kann sowohl bei dem Vorderlappen als auch bei dem mit der Pars intermedia verbundenen Hinterlappen von Erkrankungen sprechen, welche sowohl auf eine Hyperfunktion als auch auf eine verminderte Funktion zurückzuführen sind. Außerdem gibt es Mischformen, und endlich ist auch eine Miterkrankung der Hypophyse als Folge einer allgemeinen Erkrankung der endokrinen Drüsen oder nur einer derselben, vorzüglich der Keimdrüse, zu konstatieren.

Es ergabt sich daraus folgendes Schema:

I. Erkrankung des Vorderlappens.
   a) Unterfunktion: Zwergwuchs.
   b) Hyperfunktion: Akromegalie, Gigantismus.

II. Erkrankung des Hinterlappens und der Pars intermedia.
   a) Verminderte Funktion: hypophysäre Adipositas.
   b) Hypofunktion der Pars intermedia: Diabetes insipidus?

III. Mischformen.
   a) Gesteigerte Funktion des Vorderlappens mit verminderter Funktion des Hinterlappens: Akromegalie mit hypophysärer Adipositas.
   b) Unterfunktion der gesamten Hypophyse: Zwergwuchs mit hypophysärer Adipositas.

IV. Erkrankung der Hypophyse in Gemeinschaft mit anderen Drüsen.
   a) Keimdrüse und Hypophyse: Eunuchoidismus.
   b) Erkrankung aller Drüsen mit innerer Sekretion: pluriglanduläre Erkrankung von *Claude* und *Gougerot,* multiple Sklerose der endokrinen Drüsen von *Falta*, partieller Gigantismus.

Theoretisches.

1. Aus dem eben von mir gegebenen Schema geht hervor, daß ich auch mit den meisten anderen Forschern die Akromegalie als die Folge eines Hyperpituitarismus ansehe. Als Beweis für diese Überfunktion des Vorderlappens wird stets angeführt, daß das Adenom des Hypophysenvorderlappens aus den normalen eosinophilen Zellen sich zusammensetzt, ferner in den Resultaten, die durch die Operation gezeitigt werden. Ein weiterer Beweis für die Überfunktionstheorie ist auch in den experimentellen Ergebnissen zu sehen, wonach die Entfernung der Hypophyse bei jungen Tieren das Wachstum aufhebt und zum Zwergwuchs führt. Es muß aber darauf aufmerksam gemacht werden, daß im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Entartung der Geschwulst auftreten kann, so daß dann nachher sich Störungen ausbilden können, die, wie *Cushing* sich ausdrückt, auf einen Dispuitarismus zu beziehen sind. Endlich kann auch durch die übermäßige Wirkung der Vorderlappengeschwulst entweder, wie *Fischer* meint, mechanisch der Hinterlappen zu grunde gehen oder aber nach meiner Ansicht durch chemische Wirkung. Die Folge dieses Vorganges ist die Genitalatrophie und die Kombination der Akromegalie mit der Adipositas.

2. *v. Freund*[81] und *Campbell*[82] vertreten die Anschauung, daß die Akromegalie keine Krankheit ist, sondern eine atavistische Wachstumsanomalie. Nachdem man aber jetzt weiß, daß bei der Akromegalie nicht nur eine Wachstumsstörung vorhanden ist, sondern eine schwere allgemeine Erkrankung mit Stoffwechselstörungen, die sich auch mit Fettsucht kombinieren kann, darf wohl diese Theorie als widerlegt gelten.

3. Es ist die Theorie aufgestellt worden, daß die Entstehung der Akromegalie nicht auf die Hypophyse zurückzuführen sei, sondern auf eine Aplasie oder Degeneration der Keimdrüsen. Diese Theorie geht von der Tatsache aus, daß ein enger Zusammenhang zwischen den Keimdrüsen und der Hypophyse

besteht. Sie stützt sich vor allen Dingen auf die von *Erdheim* nachgewiesene Tatsache, daß in der Schwangerschaft die Hypophyse hypertrophiert. Schon *Launois* und *Mulon*[83] haben auf diese Vergrößerung hingewiesen. Diese Vergrößerung der Hypophyse war in dem häufig zitierten, von *Reuß*[84] veröffentlichten Fall so stark, daß es zu einer Sehnervenatrophie kam; ferner werden die bei der Schwangerschaft beobachteten Wachstumsveränderungen, die sich besonders in Form von Verdickungen der Lippen, Nase und Hände äußert, auf diese Hypertrophie der Hypophyse zurückgeführt. Hier mag auch nochmal erinnert werden an den schon vorerwähnten Fall von *Goldstein*, der mit den experimentellen Untersuchungen und mit den bei Kastraten gewonnenen Erfahrungen übereinstimmt. *Fichera*[85] hat zuerst gezeigt, daß bei kastrierten Tieren die Hypophyse hypertrophiert. *Tandler* und *Groß*[86], *Mayer*[87] fanden, daß bei kastrierten Frauen die Hypophyse sich vergrößert, *Tandler* und *Groß* haben sogar bei kastrierten Frauen eine Erweiterung der Sella turcica gesehen. Auch bei Eunuchen und Skopzen haben diese beiden Autoren die Hypophyse vergrößert gesehen. Bei den Eunuchoiden, die ich[88] untersucht habe, fand sich eine Vergrößerung der Sella turcica nicht. Umgekehrt wissen wir heute, daß nach Entfernung der Hypophyse eine Atrophie der Keimdrüsen eintritt. Unsere Erfahrung an Eunuchen und Skopzen, die durch die Untersuchungen von *Tandler* und *Groß* in den letzten Jahren wesentlich gefördert worden sind, und die an Eunuchoiden zeigen, daß bei Fehlen der Keimdrüsensekretion es sowohl zu einem vermehrten Wachstum wie zu einer stärkeren Fettentwicklung, die ganz ähnlich verteilt sein kann, wie das Fett bei der hypophysären Adipositas, kommen kann. *Tandler* und *Groß* teilen die verschiedenen Typen, die bei Kastraten und Eunuchoiden gefunden werden, in die Form des Hochwuchses und solche des Fettwuchses ein. Beide Formen stehen dem Gigantismus außerordentlich nahe. Man kann also sagen, daß der primäre Dysgenitalismus zu dem gleichen pathologischen Bilde wie die primäre Hypophysenerkrankung führt, die ihrerseits zu einem sekundären Dysgenitalismus hinleitet. Es bestehen innige wechselseitige Verbindungen zwischen Hypophyse und Keimdrüse, die teils hemmend, teils fördernd sind und, wie ich zu zeigen gesucht habe, vom Hinterlappen der Hypophyse einerseits zum Vorderlappen der Hypophyse, anderseits vom Hinterlappen zu den Keimdrüsen gehen. *Tandler*, der nachgewiesen hat, daß beim Fehlen oder bei einer Hyperplasie der Keimdrüsen die Epiphysenfugen offenbleiben, faßt seine Anschauung dahin zusammen, daß die Keimdrüsen die Dauer des Wachstums bestimmen, die Hypophysen das Wachstum selbst. Daß die Theorie, wonach die Akromegalie als Folge einer Aplasie der Keimdrüsen entstehen soll, nicht berechtigt ist, geht aus den Fällen hervor, bei denen die Funktion der Keimdrüsen trotz vorhandener Akromegalie jahrelang bestehen bleibt, in manchen Fällen sogar gesteigert ist. Dagegen gibt es sicherlich Fälle von Gigantismus, bei denen das Fehlen der Keimdrüsenfunktion ein stärkeres Funktionieren der Hypophyse zur Folge hat, deren Ausdruck dann der Riesenwuchs ist. Auch die Fälle von Akromegalie, wie *Goldstein* einen solchen beschrieben hat, sind

wohl dahin aufzufassen, daß die Hypophyse stets stärker secerniert hat und daß bei dem endlichen Wegfall der hemmenden Keimdrüsensekretion sich das typische Bild der Akromegalie entwickeln konnte. Meiner Ansicht nach ist es wichtig, sich diese engen Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophyse vor Augen zu halten, weil sie besonders in den Fällen von Akromegalie, in welchen ein Hypophysentumor nicht nachzuweisen ist, unser therapeutisches Handeln bestimmen können.

4. Es besteht auch eine Theorie, die von *Magendie*[88], *v. Recklinghausen*[90] und neuerdings von *Petrén* vertreten wird, wonach die Akromegalie die Folge einer Störung im Centralnervensystem ist. *Petrén* will die Veränderungen, die er am Kanal des Rückenmarks beschrieben hat, als ursächlich für die Akromegalie ansehen. Er glaubt, daß die Ependymzellen eine innere Sekretion besitzen und einen Einfluß auf das Wachstum haben. Er stützt seine Ansicht, daß die Hypophyse nicht das Maßgebende bei der Akromegalie ist, auf die Fälle von Akromegalie, bei denen ein Hypophysentumor zu fehlen scheint. Ich habe meine Bedenken gegen den *Petrén*schen Fall schon geäußert; es muß aber noch ein Punkt ausgesprochen werden, der vielleicht für die Anhänger der Hypophysentheorie bei der Akromegalie als eine billige Ausrede gelten kann: Das Adenom der Hypophyse gilt uns als Beweis einer Hypersekretion, es ist aber eine Hypersekretion auch ohne dies sichtbare Zeichen einer Vergrößerung möglich, besonders da, wo die Keimdrüsenfunktion ausgefallen ist. Während der Einfluß der Hypophyse auf das Wachstum und auf den Stoffwechsel durch ein großes Tatsachenmaterial gestützt ist, ist die Theorie von *Petrén* eine reine Hypothese, die vollkommen in der Luft hängt und nicht einmal den Wert einer Arbeitshypothese hat.

Diagnose.

Die Diagnose der Akromegalie gründet sich darauf, daß die Vergrößerung die hervorspringenden Teile des Körpers betrifft, daß ferner die Weichteile in erheblichem Maße mitbefallen sind, daß Stoffwechselstörungen und daß endlich in einer großen Anzahl von Fällen Hirndrucksymptome sich nachweisen lassen. Schwierigkeiten in der Diagnosenstellung können einmal dann entstehen, wenn man Initialprozesse vor sich hat, ferner wenn man Kombinationen von Akromegalie mit hypophysärer Adipositas zu sehen bekommt. Im Anfangsstadium können die Ödeme der Hände und Füße so erheblich sein, daß an myxödematöse Zustände gedacht werden kann. Das Fehlen der typischen psychischen Veränderungen beim Myxödem sollte aber davon abhalten, diese Diagnose zu stellen, da sie beim Myxödem schon sehr frühzeitig auftreten, während bei der Akromegalie die psychischen Veränderungen sich erst nach Jahren bemerkbar machen und nie einen so hohen Grad erreichen wie beim Myxödem. Es kommen aber auch Kombinationen beider Erkrankungen vor, die wahrscheinlich auf einer pluriglandulären Erkrankung beruhen.

Die Veränderungen an den Händen und Füßen können eine gewisse Ähnlichkeit mit denen der Syringmyelie haben. In beiden Fällen kann die Haut

verdickt sein, sich kühl anfühlen und die Hand etwas Tatzenförmiges bekommen. Die typischen Sensibilitätsstörungen der Syringomyelie und die durch sie bedingten Zeichen von Verletzungen, die sich an den Händen von Syringomyeliekranken fast stets finden, fehlen bei der Akromegalie. Es scheinen mir nur äußere Ähnlichkeiten zu sein, die hier bestehen. Auch *Petrén,* der die Beziehungen der Akromegalie zur Syringomyelie in letzter Zeit eingehend erörtert hat, kommt zu der Anschauung, daß die Akromegalie und die Syringomyelie nichts miteinander zu tun haben.

Beim Bestehen einer Adipositas können die akromegalen Veränderungen übersehen werden, tritt aber zur Adipositas eine Abnahme der Potenz und Störungen des Sehvermögens, so sollte man stets nach Zeichen der Akromegalie suchen und ferner vor allen Dingen feststellen, ob nicht eine Erweiterung der Sella turcica vorhanden ist. Auch einseitige Sehstörungen und Gesichtsfelddefekte sprechen nicht gegen eine Hypophysengeschwulst, wie ich das weiter oben ausgeführt habe.

Die Besprechung des partiellen Gigantismus, seine Stellung zur Akromegalie und zum Gigantismus, seine Unterscheidung von partieller Hypertrophie der Gliedmaßen und der Makrosomie geschieht weiter unten.

Bei der Differentialdiagnose sind dann eine Anzahl Knochenerkrankungen in Betracht zu ziehen; dahin gehört die Osteitis deformans von *Paget*; bei ihr tritt zwar eine Volumenzunahme des Schädels auf, dagegen eine Verkrümmung der Röhrenknochen und Wirbelsäule, die nur durch die Verdickungen, die sich an den Röhrenknochen bemerkbar machen, eine entfernte Ähnlichkeit mit der Akromegalie haben. Dann kommt vor allen Dingen die Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique in Betracht, die schon *Marie* in seiner ersten Arbeit differentialdiagnostisch berücksichtigt hat. Diese Krankheit findet sich nur im Gefolge von Erkrankungen des Respirationsapparates. Sie betrifft vornehmlich die Endphalangen, die die bekannte Form der Trommelschläger zeigen. Die Nägel haben Krümmungen und Längsriefung. Nach *Souza-Leithe* ist die Knöchelgegend hauptsächlich aufgetrieben, die Metatarsal- und Metakarpalgegend nur wenig. Das Gesicht ist bei dieser Erkrankung nicht mitbetroffen, nur die Nase kann größer werden.

Die Leontiasis ossea scheint mir ebensowenig wie die *Recklinghausen*sche Krankheit die Möglichkeit zu geben, sie mit der Akromegalie zu verwechseln. Auch die Elephantiasis ist wohl nicht schwer von der Akromegalie zu trennen. Allerdings können die ersten Veränderungen an den Händen und Füßen fast nur allein die Haut betreffen und größtenteils bedingt sein durch ein Ödem. Die blaurote Verfärbung der Hände und Füße, das starke Schwitzen und die Angabe der Patienten, daß ihre Gliedmaßen sich in kurzer Zeit schnell vergrößert haben, macht die Unterscheidung möglich. Dagegen kann es passieren, daß derartige Fälle für Jahre nur Veränderungen der Hände und Füße zeigen, die typischen Veränderungen im Gesicht erst viele Jahre, sogar nach 20 Jahren, auftreten. In sehr vielen Fällen ist die Untersuchung der Sella turcica mittels des Röntgenbildes das Ausschlaggebende, da man dann eine Vergrößerung

und Erweiterung der Sella turcica feststellen kann, doch kann sie, wie schon mehrfach betont, in einer ganzen Anzahl von Fällen fehlen, ohne daß damit der Beweis erbracht ist, daß in dem speziellen Fall es sich nicht um Akromegalie handelt. Eine Erweiterung der Sella turcica kann auch durch einen Hydrocephalus internus bedingt sein. Der Hydrocephalus internus führt aber nicht zu einer Akromegalie, sondern zur hypophysären Adipositas oder zu einer Kombination von Zwergwuchs mit hypophysärer Adipositas.

Man soll nie versäumen, bei der Akromegalie, besonders bei den jugendlichen Formen, nach Lues zu forschen und die *Wassermann*sche Reaktion zu machen.

Verlauf und Prognose.

Die Krankheit kann schon in seltenen Fällen in frühester Kindheit auftreten, viel häufiger, wie wir schon wissen, in der Pubertät. Das Prädilektionsalter für den Ausbruch der Erkrankung liegt im dritten Dezennium. Die Riesen, welche akromegal werden, zeigen diese Veränderungen meistens zuerst nach dem 30. Lebensjahre. Endlich sind Fälle beschrieben worden von Akromegalie, die erst nach dem 40. Lebensjahr zur Entwicklung kamen. *Sternberg* macht darauf aufmerksam, daß der späte Beginn der Erkrankung meistens bei Frauen beobachtet wird und daß mehr Frauen als Männer in späten Jahren erkranken.

Man kann zwei Formen der Erkrankung unterscheiden, eine benigne chronische, bei der sich alle Symptome nur langsam entwickeln und sicherlich Zeiten auftreten, in denen die Krankheit keine Fortschritte macht, und zweitens eine Form, die akut verläuft und in wenigen Jahren zum Tode führt, während die chronische Form bis zu 30 Jahren dauern kann.

Gegen Ende des Lebens macht sich eine immer stärker werdende Muskelschwäche geltend, so daß die Patienten ganz und gar an das Bett gefesselt sein können. Dieser kachektische Zustand wird damit in Zusammenhang gebracht, daß an Stelle der Hyperaktivität des Hypophysenvorderlappens ein Dispituitarismus tritt, der nicht nur den Vorderlappen, sondern auch den Hinterlappen betrifft.

Die Prognose richtet sich natürlich darnach, ob man es mit einer benignen oder malignen Form zu tun hat, bei der malignen handelt es sich scheinbar um schnell wachsende Tumoren der Hypophyse. Entwickeln sich alle Erscheinungen der Akromegalie in sehr kurzer Zeit, etwa innerhalb eines Jahres, so wird man wohl an eine maligne Form denken müssen. Ein ganz sicheres Kriterium stellt aber auch dieses Moment nicht dar, da es Fälle gibt, die anfangs sehr schnell fortschreiten, bei denen aber später doch der Krankheitsverlauf sich verlangsamt.

Therapie.

Die Therapie bei der Akromegalie ist im wesentlichen eine chirurgische. Die Resultate, welche man durch die Entfernung der Hypophyse in manchen Fällen erzielt hat, sind sehr gute. Diese Resultate stellen ja zum Teil die Be-

weisstücke dafür dar, daß eine Hypersekretion die Ursache der Akromegalie sei. Es ist aber die Frage, ob man bei jeder Akromegalie, bei der man eine Vergrößerung der Sella turcica feststellt, operieren soll oder ob es für die Operation gewisse Indikationen gibt. Ich möchte mich auf den Standpunkt stellen, den *Cushing* sowohl als auch *Hirsch* einnimmt, daß man nur da operieren soll, wo starke Druckerscheinungen am Gehirn vorhanden sind, wo vor allen Dingen der Opticus geschädigt ist und die Gefahr einer vollkommenen Erblindung besteht. Diese Meinung beruht einmal auf der Erfahrung, daß die Akromegalen sowohl als auch die an hypophysärer Adipositas Erkrankten nicht allzusehr unter ihrer Krankheit selbst leiden. Sie selbst haben kein sehr großes Empfinden für die Verunstaltung, die ihr Äußeres durch ihre Krankheit erfahren hat. Dazu kommt, daß die Krankheit für gewöhnlich einen außerordentlich chronischen Verlauf nimmt. Die malignen und akuten Formen aber werden deswegen schon frühzeitig operiert werden, weil bei ihnen die cerebralen Erscheinungen sich ebenfalls frühzeitig ausbilden. Der zweite Punkt aber, der mich dazu führt, die Indikationen für die Operation bei der Akromegalie so eng zu ziehen, ist der, daß es nur schwer gelingt, den Tumor in größerer Ausdehnung zu entfernen, und daß man auch im mikroskopischen Präparat keinen Maßstab dafür hat, ob der Tumor maligne ist und wieder wachsen wird oder nicht. Die Erfahrungen, die man in den letzten Jahren gesammelt hat (ich verweise da auf die jüngst erschienene Arbeit von *Hirsch*[67]), beweisen doch, daß in einem großen Prozentsatz der Fälle nach etwa einem Jahr ein Rezidiv wiederkehrt. Die günstigsten Chancen bieten die Cysten. Es liegt aber ferner in der Natur des Operationsterrains, daß man größere Tumoren, die zum Teil extrasellar liegen, gar nicht vollkommen entfernen kann. Man wird vielleicht mit der Zeit den Standpunkt, den ich hier einnehme, in bezug auf die Indikationsstellung für die Operation revidieren, wenn die Operationsresultate noch günstiger werden. *Hirsch* berechnet bei den von ihm operierten Fällen eine Mortalität von 11·5%, während er bei den nach der *Schloffer*schen Methode Operierten eine solche von 37·8% findet und bei *Cushing*, dessen Methode der *Hirsch*schen sehr ähnlich ist, eine solche von 13·7%. Bei einer günstigeren Mortalität könnte man auch solche Tumoren operieren, bei denen es sich im Röntgenbild zeigt, daß der Eingang der Sella turcica noch gut erhalten ist und die Erweiterung wesentlich die Sella selbst betrifft. Vorläufig aber meine ich, soll man diese letzteren Fälle, da bei ihnen die cerebralen Erscheinungen sehr in den Hintergrund treten und ihr Leben für lange Zeit nicht bedroht ist, nicht operieren.

Die Aussichten auf Erfolg, welche eine Operation hat, hängen natürlich von der Größe und Beschaffenheit des Tumors ab. Die besten Chancen für eine Operation bieten bis jetzt die Cysten, wie ich schon oben betont habe. Wir besitzen aber jetzt kein Mittel, um vor der Operation angeben zu können, ob der zu erwartende Tumor cystisch ist oder nicht. Dagegen können wir aus den begleitenden Hirnsymptomen auf die Größe und Ausdehnung des Tumors schließen. *Hirsch* macht mit Recht auf die Untersuchungen von *Zander* auf-

merksam, die uns ein Mittel an die Hand geben, die Größe des Tumors zu bestimmen. Haben wir schwere Erscheinungen am N. opticus, so geht daraus hervor, daß der Tumor ziemlich weit nach oben reichen muß, um das Chiasma zu treffen, da zwischen ihm und dem Planum sphenoidale ein Zwischenraum von 0·3—0·5 *mm* liegt und der Tumor schon erheblich gewachsen sein muß, bis er dieses Planum erreicht. Treten aber neben den Erscheinungen am N. opticus auch solche von seiten des N. oculomotorius auf, Geruchstörungen und etwa noch spastische Erscheinungen an den Extremitäten, so kann man mit Sicherheit sagen, daß der Tumor zum Teil extrasellar liegt und es sich stets nur um eine dekompressive Operation handeln kann.

Die Operationsmethoden, welche angewandt werden, teilen sich in intrakraniale und transsphenoidale. Der intrakraniale Weg ist zuerst von *Horsley*[91], u. zw. von der Schläfe ausgeführt worden. Diese Operation ist vielleicht dann mit gutem Erfolge anzuwenden, wenn es sich um einen extrasellaren Tumor handelt. Auch eine frontale ist schon angegeben worden. Die meisten Anhänger aber hat die transsphenoidale Operation gewonnen. Für diese Operation von der Nase aus ist zuerst *Löwe*[92] eingetreten, dessen Methode aber außerordentlich radikal war. Heute sind im wesentlichen zwei verschiedene Methoden in Übung, die mit gewissen Variationen angewandt werden: erstens die Methode von *Schloffer*[93] und zweitens die von *Hirsch*. Die Methode von *Schloffer* ist stark entstellend, weil bei ihr die Nase vollkommen aufgeklappt werden muß, um so das Operationsfeld freizulegen. *Hirsch* hat zwei verschiedene Methoden angegeben, eine ältere, die er als ethmoidale bezeichnet, bei der die mittlere Muschel einer Seite entfernt und die vorderen Siebbeinzellen eröffnet und ausgeräumt werden, so daß man auf diese Weise zur vorderen Keilbeinwand und so in die Höhle der erweiterten Sella gelangt. Diese Operation wird in vier Sitzungen ausgeführt. Sie hat wohl nur einen historischen Wert, da die zweite Methode (Fig. 91) bei weitem einfacher ist und bei günstigen Verhältnissen in einer Sitzung ausgeführt werden kann. Sie wird wie die erste Methode von *Hirsch* in Lokalanästhesie ausgeführt. Um den Zugang zur Keilbeinhöhle zu erhalten, muß zuerst das Septum submukös nach *Kilian* entfernt werden. Dann werden beide Keilbeinhöhlen von der Mitte aus eröffnet und von da aus der Boden der Sella durchbohrt. Diese Methode ist außerordentlich elegant und ich glaube, daß sie in der Hand eines geschickten Operateurs, der allerdings mit dem Reflektor umzugehen verstehen muß, sehr Gutes leistet. In einem Fall sah ich sie innerhalb 40 Minuten von dem Nasenarzt Dr. *Halle* ausgeführt. Allerdings war in diesem Fall das Keilbeindach sehr dünn. Die Methode, die *Cushing* anwendet, unterscheidet sich nur wenig von der *Hirsch*schen, u. zw. insofern, als er einmal bei der Operation die Narkose anwendet und zu dem Zweck eine Tracheotomie ausführt und zweitens dadurch, daß er von einem Schnitt unterhalb der Oberlippe ausgeht.

Die Methode von *Hirsch hat* den Vorteil, daß man jederzeit an die Operationsstelle herankommen kann, um eventuell bei Sekretverhaltungen, die zu

Fieber führen, die Wunde freizulegen, oder um bei späteren neuen Tumorerscheinungen wieder zu operieren oder zu punktieren. Die Infektionsgefahr von der Nase aus scheint nicht sehr groß zu sein. Außerdem wird empfohlen, 4—5 Tage vor der Operation Urotropin zu geben, um auf diese Weise durch Abspaltung von Formaldehyd eine Desinfektion herbeizuführen. Die Gefahr bei jeder dieser Operationen liegt darin, daß man den dritten Ventrikel eröffnet und dadurch schwere Allgemeinerscheinungen hervorruft.

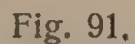


Fig. 91.



Sagittalschnitt durch die Nase und den Schädel. Die eingezeichneten Linien zeigen den Operationsweg zur Sella turcica (nach Dr. *Halle*).

Für gewöhnlich sind die Tumoren der Hypophyse, welche Akromegalie bedingen, nicht sehr groß. Die meisten dieser Fälle sind intrasellar. Die Fälle von Kombination mit hypophysärer Adipositas haben häufig einen größeren Tumor zur Grundlage. Bei sehr großem extrasellaren Tumor kann es sich einfach um eine Dekompression handeln, die subtemporal ausgeführt wird. Man kann aber auch, wie das *Anton*[94] in 6 Fällen gemacht hat, den Balkenstich ausführen.

Die interne Therapie der Akromegalie ist bisher nicht sehr aussichtsreich. Es gibt kein Mittel, um das abnorme Wachstum zum Stillstand zu bringen. Für gewöhnlich werden die Patienten auch nicht ihres Allgemeinleidens wegen den Arzt aufsuchen, sondern wegen dieser oder jener Begleiterscheinung: so etwa wegen einer außerordentlichen Stuhlverstopfung, die bei der Akromegalie sehr stark sein kann, oder wegen der starken Schweiße oder ähnlicher neben-

sächlicher Symptome. Die sich bemerkbar machende große Schwäche habe ich in einem Fall mit sehr günstigem Erfolg mit Ovoglandol bekämpft. Ich glaube, daß diese Therapie eine gewisse Berechtigung hat. Bei dem Antagonismus, der zwischen den Keimdrüsen und der Hypophyse besteht, ist es vielleicht möglich, durch Zuführung von Keimdrüsensekreten den Überschuß von Hypophysensekreten zu neutralisieren, um einen ganz groben Vergleich zu gebrauchen. Dagegen hat bis jetzt die Anwendung von Hinterlappenextrakt der Hypophyse keine Resultate gezeitigt. Die Auffassung der Akromegalie als Hyperpituitarismus verbietet natürlich eine Therapie mittels Glandularextrakt der Hypophyse.

IV. Der Gigantismus.

Die enge Verwandtschaft zwischen dem Gigantismus und der Akromegalie kann heute als etwas Feststehendes angesehen werden. *Marie* hat auf diese Verwandtschaft zuerst hingewiesen, und *Launois* und *Roy* haben die Formel aufgestellt, daß der Gigantismus die Akromegalie derjenigen Individuen ist, deren Epiphysen noch nicht verknöchert sind, während die Anschauung von *Brissaud* und *Meige*, daß der Gigantismus die Akromegalie der Jugend ist, nicht ihre volle Gültigkeit hat, denn wir kennen heute eine Anzahl von Fällen, bei denen die Akromegalie im Alter von 15—17 Jahren begonnen hat. Je mehr Riesen man genauer untersucht, um so häufiger hat man auch bei ihnen Hypophysentumoren feststellen können.

Bei dem größten Teil der Riesen stellt für lange Zeit das anormale Wachstum das einzige Symptom ihrer Krankheit dar. Diese Riesen wachsen bis über das 30. Lebensjahr jährlich um einige Zentimeter. Sie können in ihrer Jugend außerordentlich kräftig sein, so daß sie sich nicht nur um ihrer Größe willen auf Jahrmärkten und Ausstellungen zeigen, sondern auch ihre Kräfte produzieren. Ihren Erzählungen gegenüber muß man allerdings etwas mißtrauisch sein, da sie zum Renommieren neigen und ihre Phantasie außerordentlich lebhaft ist. Der größte Teil dieser Riesen ist psychisch als infantil zu bezeichnen (s. das Kapitel über Infantilismus). Die Größenzunahme betrifft nicht den Rumpf, sondern die Extremitäten. Die Beine und die Hände werden über die Norm lang, so daß diese Menschen mit ihren lang herabhängenden Armen an die anthropoiden Affen erinnern. Bei diesen Menschen findet man im Röntgenbild die Epiphysenfugen noch bis in das 30. Lebensjahr offen, ein Beweis dafür, daß ein Längenwachstum noch immer vor sich geht. Viele dieser Riesen sind von Jugend auf impotent und sie stehen daher den Eunuchoiden, die *Tandler* in solche mit Hochwuchs und solche mit Fettwuchs einteilt, sehr nahe. Es gibt aber Riesen, bei denen in den ersten Jahren ihrer Mannbarkeit die Geschlechtsdrüsen sehr stark funktionieren. Erst allmählich bildet sich bei ihnen eine Impotenz aus. In vielen Fällen fehlen die sekundären Geschlechtscharaktere vollkommen, in anderen ist eine Behaarung der Schamgegend vorhanden, dagegen sind sie bartlos und die Achselhöhlen sind nicht oder nur spärlich behaart. Die äußeren Geschlechtsteile sind meistens gut entwickelt (Fig. 92 u. 93).

Mit der Zeit bilden sich sehr ausgesprochene Veränderungen am Skelet der Riesen aus, ebenso wie bei den Akromegalen entsteht bei den Riesen eine Kyphoskoliose. Dadurch gewinnt man den Eindruck, daß diese Riesen nicht mehr wachsen, sondern im Gegenteil kleiner werden. Außer dieser Kyphoskoliose bekommen die meisten Riesen ein sehr ausgesprochenes Genu valgum, das auch die Eunuchoiden haben und das man auch bei den Akromegalen häufig finden kann. Dieses Genu valgum führt *Langer*[95] auf die Vergrößerung

Fig. 92.

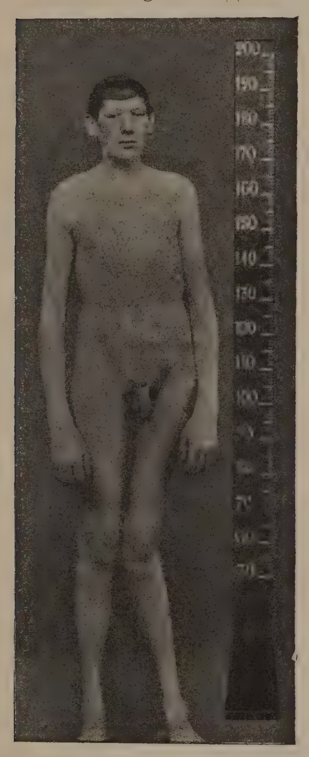
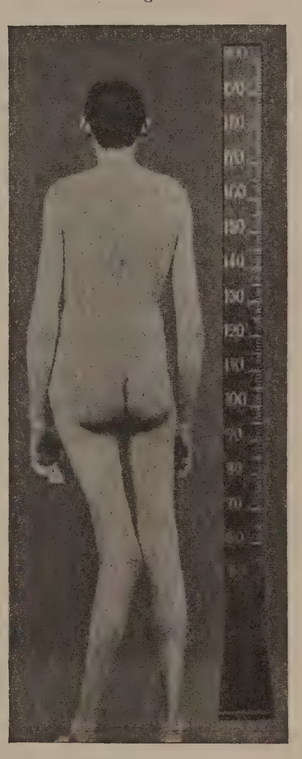


Fig. 93.



Riese Charles (nach *Launois* und *Roy*) mit ausgesprochenem Genu valgum.

des Beckengürtels zurück und meint, daß die starke Verbreiterung des Beckens in Zusammenhang mit der anormalen Länge der unteren Glieder zu dem Genu valgum führt. Dieses Genu valgum kann sich beiderseits in gleicher Stärke ausbilden oder ein Bein — wie bei dem Riesen Charles — kann stärker betroffen sein, wie das andere. Dazu gesellt sich mit den Jahren eine immer stärker werdende Muskelschwäche, so daß diese Menschen kaum im stande sind, sich aufrecht zu erhalten.

Viele dieser Kranken klagen in späteren Jahren über Kopfschmerzen und über Kopfdruck, während Veränderungen am Augenhintergrund bei ihnen nicht auftreten. Je mehr Riesen man untersucht hat in den letzten Jahren,

um so häufiger hat man im Röntgenbild eine Vergrößerung der Sella turcica feststellen können. Auch an den Schädeln der Riesen, welche sich in den naturhistorischen Sammlungen finden, hat man häufig eine stark erweiterte Sella turcica gefunden.

Zwischen dem letzten Stadium der Kachexie, der großen Muskelschwäche und dem Riesenwuchs selbst schiebt sich vielfach ein Stadium ein, in dem sich die Zeichen der Akromegalie ausbilden. Solche Riesen zeigen dann am Gesichtsschädel die bekannten Symptome der Akromegalie: die Verlängerung des Gesichtsschädels, die Prominenz der Nase, den massigen unförmigen Unterkiefer. Sie zeigen auch die typisch akromegalen Veränderungen an den Händen und Füßen. Auch ein Stadium der hypophysären Adipositas kann bei diesen Menschen auftreten, wie der Fall von *Ettore Levi* und *Franchini*[96] dies beweist. Bei diesem Kranken hat *Franchini* auch einen ausgedehnten Stoffwechselversuch vorgenommen, doch scheinen mir die Resultate nicht sehr bedeutend. Sie ergeben eine Verminderung der Oxydationsvorgänge im Körper. Sie sind wohl zu beziehen auf den augenblicklichen Zustand von hypophysärer Adipositas, in dem sich der 66jährige Riese befand. An dieser Stelle soll ein Faktum beleuchtet werden, worauf auch *Cushing* hinweist. Wenn wir einen Riesen oder Akromegalen zu irgend einem Zeitpunkt untersuchen und wir einen Gigantismus oder eine Akromegalie feststellen, so ist damit nicht ausgedrückt, daß der Kranke sich augenblicklich in einem aktiven Stadium befindet, das wir ja auf einen Hyperpituitarismus beziehen. Die Veränderungen der Akromegalie und des Gigantismus sind formale, betreffen zum Teil das Skelet und bleiben als Wahrzeichen bestehen, wenn auch der Prozeß selbst zum Stillstand gekommen oder in sein Gegenteil umgeschlagen ist, in einen Dispituitarismus. *Cushing* hat, um diese beiden Zustände zu unterscheiden, eine Probe angegeben, u. zw. untersucht er einmal den Kohlenhydratstoffwechsel, der ja bei der hypophysären Adipositas und bei der experimentellen Entfernung der Hypophyse erhöht ist. Er stellt fest, ob nach Verabreichung größerer Mengen Traubenzucker eine alimentäre Glykosurie vorhanden ist oder nicht. Ferner spritzt er 0·1 Extrakt vom Hinterlappen der Hypophyse ein und sieht zu, ob darnach bei Eingabe von 150—200 *g* Traubenzucker eine alimentäre Glykosurie auftritt, da sowohl *Borchardt*[97] wie *Cushing* eine Glykosurie nach Injektionen von Hinterlappenextrakt festgestellt haben. Beim Dispituitarismus tritt diese entweder gar nicht oder nur in geringem Maße auf. *Cushing* glaubte auch, mit Hilfe der Injektion von Vorderlappenextrakt feststellen zu können, ob eine Insuffizienz des Vorderlappens besteht oder nicht. Es sollte nämlich bei einer solchen Insuffizienz eine kurzdauernde Temperaturerhöhung auftreten. Er gibt aber selbst zu, daß diese nicht konstant ist und auch bis jetzt nicht die Hoffnung, die er auf sie gestellt hat, erfüllt. Bei einem alten Akromegalen oder alten Riesen haben wir die Zeichen verschiedenster Stadien zusammen und vermischt vor uns, die des Gigantismus, der Akromegalie, der Adipositas und der Kachexie, ohne daß wir, wie etwa bei den Ruinen einer Stadt durch die übereinander gelagerten Schichten, feststellen

können, zu welcher Zeit die einzelnen Symptome entstanden sind und ob nicht zu einer gewissen Zeit zwei verschiedene Prozesse zugleich gespielt haben.

Die Blutuntersuchung ergibt eine mäßige Eosinophilie, ähnlich wie sie auch bei den Akromegalen teilweise gefunden worden ist.

V. Der partielle Gigantismus.

Unter dieser Bezeichnung versteht man eine Reihe verschiedenartigster Krankheitsbilder, die zum größten Teil nichts mit der Akromegalie und dem Gigantismus zu tun haben. Es sind verschiedentlich Fälle beschrieben worden, bei denen von der Geburt an Vergrößerungen einer Körperhälfte oder einer Extremität, endlich auch nur einer Gesichtshälfte vorhanden waren. So in letzter Zeit von *Külbs*[98], *Stier*[99] und *Niemann*[100]. Sieht man diese Kranken, so erinnern sie in keiner Weise an die Akromegalie oder den Gigantismus. Es handelt sich bei ihnen um eine angeborene Hypertrophie einer Körperhälfte oder einer Extremität, die alle Teile gleichmäßig betrifft. Es werden aber auch unter angeborenem Riesenwuchs Fälle mitgeteilt, bei denen nur ein oder zwei Finger einer Hand schon bei der Geburt vergrößert gefunden werden, die dann noch weiter über das Wachstum der anderen Glieder zunehmen. Es handelt sich dabei um eine Hyperplasie der Knochen und der Weichteile; so beschreibt *Bibergeil*[101] ein Kind, bei dem der Zeige- und Mittelfinger der linken Hand vergrößert und deformiert war. Innerhalb von drei Vierteljahren war der Finger um 1 *cm* gewachsen. Der Finger wurde exstirpiert, weil er das Kind durch seine außerordentlich abnorme Größe, Dicke und Verbiegung sehr stark behinderte. Die Untersuchung ergab, daß alle Teile des Riesenfingers, Weichteile und Knochen, in gleicher Weise am Wachstum beteiligt waren und daß sich an dem proximalen Abschnitt der Nagel- sowie der Mittelphalanx schon Knochenkerne vorfanden, die am Kontrollpräparat nicht zu sehen waren. Die Knorpelwucherungszone an der Epiphyse war sehr stark verbreitert, die Säulenzone wies starke Säulenbildung auf. Auch *Wieland*[102] hat am Fuß einen ähnlichen Befund erheben können. Dieser Autor sowohl wie *Bibergeil* sind der Ansicht, daß es sich um eine ganz specifische, mit keiner anderen bekannten Affektion des Skelets zu vergleichenden Krankheit handelt, und sehen den Prozeß für eine Steigerung der enchondralen Ossification an. Nach meiner Ansicht sind diese Störungen als Mißbildungen aufzufassen, die aber nichts mit den allgemeinen Erkrankungen der Akromegalie und des Gigantismus zu tun haben. Man sollte sie als partielle Hypertrophien bezeichnen. Dagegen scheint es mir, daß es doch Fälle eines echten partiellen Gigantismus gibt. Sie gehören wahrscheinlich zu der großen Gruppe der pluriglandulären Erkrankung. In einem solchen Fall, den ich sah, waren bei normaler Körpergröße und normaler Länge der Arme und Beine die Hände und Füße außerordentlich vergrößert. Im Alter von 18 Jahren waren die Epiphysenfugen noch vorhanden. Die Vergrößerung betraf nur das Skelet, während die Weichteile nicht an dem Prozeß teilgenommen hatten. Außerdem war das Mädchen

vollkommen unentwickelt, hatte keinerlei Behaarung in der Achselhöhle und am Mons Veneris, hatte kindliche äußere Geschlechtsteile, einen infantilen Uterus, keine Menses und endlich eine Struma. Dazu kam dann noch ein typisch psychischer Infantilismus. Einen ähnlichen Fall hat *Babonneyx*[103] beschrieben, auch ein Fall von *Mossé*[104] ist hier zu erwähnen. In *Babonneyx*' Fall fiel das Längenwachstum der Hände auf bei mittlerer Körpergröße. Daneben bestanden Kopfschmerzen, anfänglich Krisen von Bewußtlosigkeit und Erbrechen, Polyphagie und Polydipsie, keine Glykosurie, keine Hemianopsie, keine Vergrößerung der Sella turcica, dagegen eine mäßige Vergrößerung des Sinus frontalis. *Babonneyx* betont, daß es sich um keine eigentliche Akromegalie handelt, sondern nur um einzelne akromegale Symptome. Hier soll daran erinnert werden, daß bei den Mischformen der hypophysären Adipositas und der Akromegalie auch nur einzelne akromegale Symptome zur Ausbildung kommen, wie die prominente Nase und der massige Unterkiefer, andere dagegen nicht beobachtet werden. Endlich soll darauf hingewiesen werden, daß diese Fälle, wie ich das in meiner Arbeit über den Infantilismus schon betont habe, als pluriglanduläre Erkrankungen aufzufassen sind. In dem von mir beschriebenen Fall sprach für diese Annahme die Erkrankung der Schilddrüse, das Fehlen der Geschlechtsentwicklung und endlich die große Ähnlichkeit dieses Falles mit den von *Claude* und *Baudouin*[105] beschriebenen Fällen von pluriglandulärer Erkrankung. Diese beiden Autoren haben auch bei einem typischen Fall von Akromegalie eine solche pluriglanduläre Erkrankung feststellen können, sie fanden dort neben dem Adenom der Hypophyse eine Vergrößerung der Thyreoidea, der Parathyreoidea und der Nebenniere. Die Feststellung einer pluriglandulären Erkrankung bei diesen Formen von partiellem Gigantismus gibt zwar bei dem vorläufigen Stand der Dinge keine eindeutige Erklärung dieser Krankheit, bringt sie aber unserem Verständnis näher. Wir müssen uns dann vorstellen, daß die Hyperaktivität der verschiedenen Drüsen in gewissen Körperteilen zum Ausdruck kommen, so die der Hypophyse durch das verstärkte Wachstum der Hände und Füße. Es kommt aber für gewöhnlich nicht zu einer Ausbildung der Akromegalie, weil die übrigen miterkrankten endokrinen Drüsen antagonistisch wirken.

Verlauf.

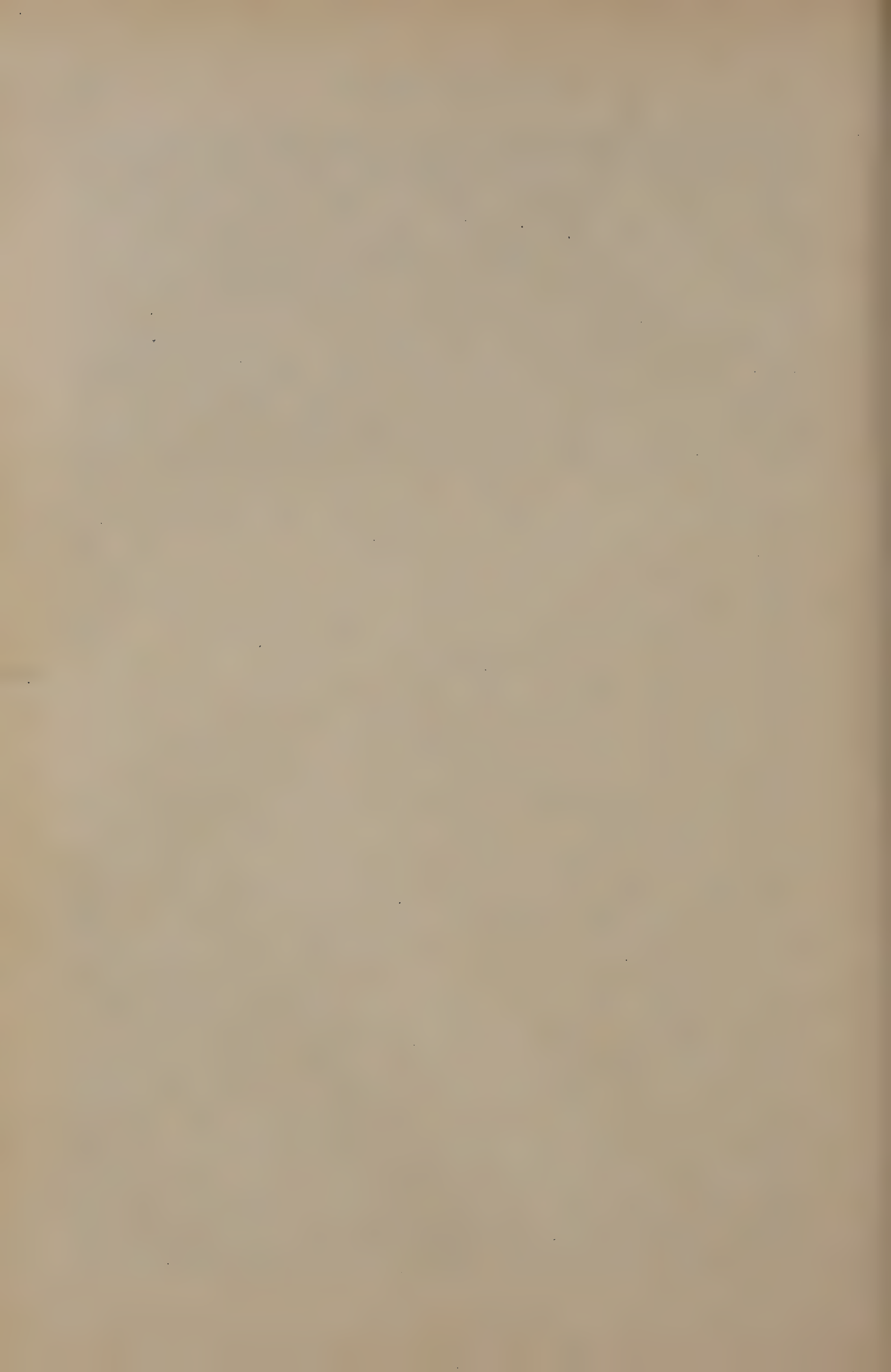
Es ging früher die Annahme dahin, daß die Riesen ihre Körpergröße bis zu der Zeit erreichen, in der auch normale Menschen aufhören zu wachsen. Diese Anschauung ist widerlegt. Diese Menschen wachsen, solange die Epiphysenfugen offen sind. Meistens geschieht das bis über das 30. Lebensjahr hinaus. Darnach treten die Erscheinungen der Akromegalie auf. Doch können dieselben auch ausbleiben. Der weitere Verlauf gestaltet sich bei Ausbruch der akromegalen Erscheinungen wie bei der Akromegalie. Die meisten Riesen erreichen kein sehr hohes Alter, es gibt aber auch hier Ausnahmen, so z. B. der Fall von *Levy* und *Franchini*, der 66 Jahre alt war, als er beschrieben wurde.

Die Therapie ist in den Fällen, die einen Tumor der Hypophyse aufweisen, die gleiche wie bei der Akromegalie. Für die übrigen Fälle gibt es keine Therapie bislang. Vielleicht empfiehlt es sich, bei ihnen Ovoglandol oder Testikelsubstanzen anzuwenden.

Literatur: [1] *Sternberg*, Die Akromegalie. Nothnagels Handbuch **1904**. — [2] *Marie*, R. de méd. **1886**; Nouv. Icon. de la Salp. **1888** u. **1889**. — [3] *Fröhlich*, Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wr. kl. Rundsch. **1901**. — [4]) *Brissaud* u. *Meige*, A. gén. de méd. **1902**; Nouv. Icon. de la Salp. **1907**, Nr. 20. — [5] *Launois* u. *Roy*; Nouv. Icon. de la Salp. **1902**, Nr. 6; Étude biol. sur les géants. Masson. Paris **1904**. — [6] *Marie*, Brain **1889/90**. — [7] *Petrén*, Über das gleichzeitige Vorkommen von Akromegalie und Syringomyelie. Virchows A. CXC. — [8] *Erdheim*, Über Hypophysengangsgeschwülste. Sitzungsber. d. Akademie d. Wissensch. Wien **1904**, Abt. III; *Erdheim* u. *Stumme*, Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Zieglers B. **1909**, XLVI. — [9] *Benda*, Berl. kl. Woch. **1900**; Handbuch d. path. Anatomie d. Nerven. **1904**. — [10] *Tamburini*, Cong. internat. de neurol. de Bruxelles. **1897**. — [11] *Massolongo*, Hyperfunktion der Hypophyse, Riesenwuchs und Akromegalie. D. Z. f. Nerv. **1895**. — [12] *Cushing, Crowe* u. *Homans*, Experimentelle Hypophysektomie. John Hopkins Hosp. Bull. **1910**, XXI. — [13] *Aschner*, Pflügers A. **1912**. — [14] *Fischer*, Hypophyse, Akromegalie und Fettwuchs. Wiesbaden **1910**. — [15] *Peritz*, Hypophysenerkrankungen. Mon. f. Psych. u. Neur. **1913**. — [16] *Schäfer*, Die Funktionen des Gehirnanhanges. Berner Universitätsschrift **1911**, H. 3. — [16a] *von den Velden*, Berl. kl. Woch. **1913**, Nr. 45. — [16b]: *Römer*, D. med. Woch. **1914**, Nr. 3. — [17] *Frank*, Berl. kl. Woch. **1912**, S. 395. — [18] *Cushing*, The Pituitary Body and its disorders. Philadelphia u. London. — [19] *Strümpell*, B. z. Pathol. u. path. Anatomie der Akromegalie. D. Z. f. Nerv. XI, S. 87. — [20] *Tandler* u. *Groß*, A. f. Entwicklungsmech. XXVII, H. 1; Neur. Zbl. **1909**; Sitzungsbericht, S. 953. — [21] *Verstraaten*, L'Acromegalie. R. de méd. **1889**. — [22] *Kreutzfeld*, B. z. norm. u. path. Anatomie d. Hypophyse. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenh. **1909**. — [23] *Cushing, Goetsch* u. *Jakobsohn*, Carbohydrat tolerance and the post lobe of Hypophysis. John Hopkins Hosp. Bull. **1911**, XXII. — [24] *Falta* u. *Nowaszynski*, Harnsäureausscheidungen bei Erkrankungen der Hypophyse. Berl. kl. Woch. **1912**, Nr. 33. — [25] *Moraczewski*, Stoffwechsel bei Akromegalie. Zt. f. kl. Med. **1901**, XLIII, S. 336. — [26] *Esdall* u. *Miller*, Chemical Pathology of Acromegaly. Med. Bull. Univ. for Pennsylvania. **1882**. — [27] *Magnus-Levy*, Der respiratorische Gaswechsel in Krankheiten. Zt. f. kl. Med. **1906**. — [28] *Salomon*, Gaswechsel bei Morbus Basedowii und Akromegalie. Verlag von Lubarsch u. Ostertag, **1900**, V, S. 914; Berl. kl. Woch. **1904**, Nr. 24. — [29] *Rahel Hirsch*, Innere Sekretion. Handbuch d. Biochemie **1909**, III. — [30] *Schiff*, Hypophyse und Thyreoidea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Stoffwechsel. Wr. kl. Woch. **1897**. — [31] *Falta* u. *Bernstein*, Einwirkung von Adrenalin. Pituitr. infund. usw. 39. Kongreß, Wiesbaden. — [32] *Guggenheimer*, Über Eunuchoide. A. f. kl. Med. **1912**, VII. — [33] *Marburg*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung **1912**. — [34] *Bauer* u. *Wassing*, Fall von hypophysärer Adipositas. Wr. kl. Woch. **1914**. — [35] *Hansemann*, Akromegalie. Berl. kl. Woch. **1897**, S. 417. — [36] *Zander*, Über die Lage und die Dimensionen des Chiasma opticum usw. D. med. Woch. **1897**. Vereinsbeilage. — [37] *Josefson*, Studier öfver akromegali och hypofystumörer. Verlag von Isaak Markus, Stockholm **1903**. — [38] *Cushing*, The Pituitary Body and its disorders. Philadelphia u. London. — [39] *Bychowski*, Zur Diagnose und Therapie der Hypophysengeschwülste. D. med. Woch. **1906**, Nr. 6. — [40] *Oppenheim*, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. — [41] *Schlesinger*, Zt. f. ges. Neur. u. Psych. XXV, H. 3 u. 4, S. 536. — [42] *Peritz*, Nervensystem und innere Sekretion. Ergänzungsband zum Handbuch d. Biochemie **1914**. — [43] *Fauser*, Einige Untersuchungsergebnisse und klinische Ausblicke auf Grund der Abderhaldenschen Anschauung und Methodik. D. med. Woch. **1913**, Nr. 52. — [44] *Duchesneau*, Thèse de Lyon **1891**. — [45] *Comini*, Archivio per le scienze mediche **1896**, XX. — [46] *Falta*, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Verlag von

Springer, **1913**. — [47] *Babonneyx* u. *Poisseau*, Sur quelques cas d'obésité infantile. Gaz. hôp. **1910**, LXXXIII, S. 1431—1435. — [48] *Pel*, Acromegalie partielle avec infantilisme. Nouv. Icon. de la Salp. Berl. kl. Woch. **1905**. — [49] *Weygandt*, Demonstrationen zum Kapitel des Infantilismus. Jahresvers. d. Ges. D. Nervenärzte **1912**. — [50] *Bonardi*, Un caso de Acremogalia. A. Ital. di clin. med. **1893**, XXXII. — [51] *Lewa*, Über familiäre Akromegalie. Berl. kl. Woch. **1914**, S. 669. — [52] *Fräntzel*, Über Akromegalie. D. med. Woch. 1888. — [53] *Schwoner*, Über hereditäre Akromegalie. Zt. f. kl. Med. Ergänzungsbd. XXXII, S. 202. — [54] *Fränkel, Stadelmann, Benda*, Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre von der Akromegalie. D. med. Woch. **1910**, Nr. 31—33. — [55] *Salle*, Über einen Fall von angeborener abnormer Größe der Extremitäten mit einem an Akromegalie erinnernden Symptomenkomplex. Jahrb. f. Kind. LXXV, 3. F.; XXV, H. 1, S. 540. — [56] *Goldstein*, Akromegalie nach Kastration. Vereinsbeil. d. D. med. Woch. **1913**, S. 43. — [56a] *Pel*, Akromegalie infolge von Schreck. Berl. kl. Woch. **1911**, Nr. 12. — [57] *Launois* u. *Roy*, Étude biol. sur les géants. Paris **1904**. — [58] *Meyers*, Akromegalie. Psych. en neurol. Bladen **1900**, S. 414. — [59] *Schultze*, Beitrag zur Symptomatologie und Anatomie der Akromegalie. D. Z. f. Nerv. **1911**, S. 31. — [60] *Cagnetto*, Zur Frage der anatomischen Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysentumor. Virchows A. **1904**, CLXXVI. — [61] *Dallemagne*, Trois cas d'acromegalie. A. de méd. exp. **1895**, VII. — [62] *Klebs*, Ein Beitrag zur Pathologie des Riesenwuchses. Leipzig **1884**. — [63] *Cunningham*, J. of Anat. and Psych. **1879**, VIII. — [64] *Claus* u. *van der Stricht*, Contribut à l'étude anat. et clin. de l'acromegalie. Ann. d. et Bull. — [65] *v. Recklinghausen*, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung. Stuttgart **1883**. — [66] *Amsler*, Zur Lehre der Splanchnomegalie bei Akromegalie. Berl. kl. Woch. **1912**, Nr. 34. — [67] *Hirsch*, A. f. Laryng. **1912**, XXVI. — [68] *Erdheim*, Über eosinophile und basophile Hypophysenadenome. Frankf. Zt. f. Path. IV, H. 1. — [69] *Pick*, D. med. Woch. **1911**, Nr. 43—45. — [70] *Friedmann* u. *Maaß*, Berl. kl. Woch. **1900**. — [71] *Klose* u. *Vogt*, Chirurgie der Thymusdrüse. Verlag von Enkel, Stuttgart **1912**. — [72] *Livon*, Cpt. r. de biol. **1898**; J. de phys. **1909**. — [73] *Ascoli* u. *Legnani*, Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. M. med. Woch. **1912**. Nr. 10; L'hypophyse est-elle organe indispensable à la vie? A. Ital. de biol. **1913**. — [74] *Porges* u. *Aschner*, A. f. Gyn. XCVII, H. 2, S. 202. — [75] *Schäfer*, Die Funktionen des Gehirnanhanges. Berner Universitätsschrift, Nr. 3. — [76] *Tandler*, Über den Einfluß der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äußere Erscheinung des Menschen. Wr. kl. Woch. **1910**, Nr. 13. — [77] *Biedl*, Innere Sekretion. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien. — [78] *Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich*, A. f. exp. Path. LXIII, S. 473. — [79] *v. Fürth* u. *Schwarz*, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden **1908**; *v. Fürth*, Ergebnisse der Physiologie. VIII. — [80] *Popielski*, M. med. Woch. **1912**. — [81] *v. Freund*, 1. Über Akromegalie. Volkmanns klin. Vortr. **1889**, Nr. 329; 2. Beziehungen der weiblichen Geschlechtsorgane zu anderen Organen. **1883**, XVIII. — [82] *Campbell*, zit. nach Fischers Hypophysis u. s. w. — [83] *Launois* u. *Mulon*, Les cellules cyanophylesde l'hypophyse chez la femme enceinte. Cpt. r. de biol. **1903**. S. 448. — [84] *Reuß*, Sehnervenleiden infolge von Gravidität. Wr. kl. Woch. **1908**, Nr. 31. — [85] *Fichera*, Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. Policlinico **1905**, XLIII, S. 405; Boll. Acc. med. Roma **1905**. — [86] *Tandler* u. *Groß*, Untersuchungen an Skopzen. Wr. kl. Woch. **1908**. — [87] *Mayer*, Über die Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Hypophysis. A. f. Gyn. **1910**, S. 600; Diss. Leipzig **1893**. — [88] *Peritz*, Über Eunuchoide. Neur. Zbl. **1910**, Nr. 23. — [89] *Magendie*, Rech. physiol. et cliniques sur les liquides céphalo-rachid. Paris **1842**. — [90] *v. Recklinghausen*. Über die Akromegalie. Virchows A. **1890**, CXIX, S. 36; Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. Jena **1910**. — [91] *Horsley*, On the technic of operations on the central nervous system. Br. med. j. **1906**, II, S. 411—423. — [92] *Löwe*, Zur Chirurgie der Nase. Berlin **1905**; Über die Freilegung der Sehnervenkreuzung und der Hypophysis. Zbl. f. Aug. **1908**, XIX, S. 456—464; Weitere Mitteilungen zur Freilegung der Hypophysis. Veröff. d. Hufeland-Gesellsch. Berlin **1909**, CI, S. 177—186. — [93] *Schloffer*, Zur Frage der Ope-

rationen an der Hypophyse. B. z. Chir. **1906**, I, S. 767—817; Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. Wr. kl. Woch. **1907**, XX, S. 621—624; Weiterer Bericht über den Fall von operiertem Hypophysentumor. Ibid., S. 1075 u. 1201. — [94] *Anton* u. *Bramann*, Behandlung der angeborenen und erworbenen Gehirnkrankheiten mit Hilfe des Balkenstiches. Verlag von Karger, Berlin **1913**. — [95] *Langer*, Wachstum des menschlichen Skelets mit Bezug auf die Riesen. Denkschr. d. kais. Akad. d. Wissensch., Wien **1872**. — [96] *Ettore Lewi* u. *Franchini*, Contribution à la connaissance du gigantisme. Nouv. Icon. de la Salp. XXII. — [97] *Borchardt*, Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Zt. f. kl. Med. **1908**, XXXV, S. 77. — [98] *Külbs*, Partieller Riesenwuchs und Nävus. Char.-Ann. XXXV. — [99] *Stier*, Über Hemiatrophie und Hemihypertrophie u. s. w. D. Z. f. Nerv. XLIV, H. 1 u. 2. — [100] *Niemann*, Angeborener partieller Riesenwuchs der rechten Gesichtshälfte. Vereinsbl. d. D. med. Gesellsch. **1912**, S. 1809. — [101] *Bibergeil*, Beitrag zur Histologie des angeborenen Riesenwuchses. Berl. kl. Woch. **1910**, S. 454. — [102] *Wieland*, zit. bei *Bibergeil*. — [103] *Babonneyx*, Déformation du type acromegalique chez un jeune homme de 17 ans. Gaz. hop. **1911**, S. 1077. — [104] *Mossét* Déformation acromegalique. Nouv. Icon. de la Salp. **1911**. — [105] *Claude* u. *Baudouin*, Cpt. r. de biol. **1912**.



Der Infantilismus.

Von Dr. **G. Peritz**, Berlin.

Das Krankheitsbild, das wir unter dem Namen Infantilismus kennen, ist zuerst von *Lasègue* und *Andral* beschrieben worden. Diese Autoren verstanden darunter Fälle, in denen irgendein somatisches oder psychisches Attribut der Kindheit in einem Alter, das nicht mehr das der Kindheit ist, fortbesteht, während schon vorher *Hirtz, Bailarger* und *Dancel* Fälle, die hierher gehören, beschrieben haben. In Frankreich hat man sich wesentlich mit diesem Krankheitsbild beschäftigt und hat darunter eine Entwicklungshemmung verstanden, die sowohl eine kindliche Psyche wie auch einen kindlichen körperlichen Habitus aufweist. Trotzdem diese Definition eine verhältnismäßig einfache ist, hat man sich über die verschiedenen Formen, die unter diesen Begriff zu rechnen sind, bis jetzt nicht einigen können. In Frankreich hat man zwei verschiedene Gruppen des Infantilismus geschildert. *Lorain* hat im Jahre 1871 einen dystrophischen degenerativen Infantilismus, der heute als Typ Lorain allgemeine Geltung gefunden hat, durch folgende Symptome charakterisiert: „Débilité, gracilité et petitesse du corps, sorte d'arrêt de développement, qui porte plutôt sur la masse de l'individu que sur un appareil spécial." Mit diesem Typus haben sich dann eine ganze Anzahl Autoren beschäftigt, wie *Joffroy, Bourneville* und *Sollier, Féré, Richer, Brouardel, Potain, Durey-Compte, Gérard, Carré* u. a. Bei dieser Form sollen allgemeine Ursachen, hereditäre Intoxikationen, wie Lues, Malaria, Pellagra, der Lymphatismus, zum Infantilismus führen. *Brissaud* aber und seine Schule wollen von diesem Infantilismus nichts wissen und anerkennen ihn nicht. Für sie ist der wahre Infantilismus ein Dysthyreoidismus, der auf einer Insuffisence thyréoidienne beruht. Man sieht, hier treten schon sehr starke Divergenzen auf, die sich gegenseitig keinerlei Konzessionen machen wollen. Am weitesten geht in dieser Beziehung *Hertoghe.*

In Deutschland kommt *Anton* das Verdienst zu, auf dieses so interessante Krankheitsbild die Aufmerksamkeit gelenkt zu haben. Er hat von Anfang an die Grenzen des Infantilismus sehr weit gezogen, und ich habe mich ihm im wesentlichen in meiner Arbeit über den Infantilismus im Jahre 1911 angeschlossen, wenn ich auch den Mongolismus als nicht zugehörig zum Infantilismus vollkommen beiseite gelassen habe. Die Einteilung, die *Anton* seinerzeit gegeben hat, soll hier im folgenden abgedruckt werden, nicht nur aus historischen Gründen, sondern um dem Leser von vornherein einen Überblick darüber zu geben, wie verschiedene Formen zum Infantilismus zu rechnen sind.

I. Generelle Infantilismen:

a) Infantilismus mit Myxödem und Kretinismus.
b) Mongolismus.
c) Infantilismus durch Fehlen oder durch Verkleinerung des Genitales.
d) Infantilismus mit primärer Erkrankung anderer visceraler Drüsen, insbesondere der Nebennieren, der Thymus, der Bauchspeicheldrüse.
e) Infantilismus dystrophicus mit folgenden ätiologischen Unterarten:
1. Infantilismus bei Gefäßaplasie (Infantilismus anangioplasticus).
2. Infantilismus bei primären Gehirnerkrankungen (einseitig oder beiderseitig).
3. Infantilismus bei erblicher Syphilis.
4. Infantilismus bei Alkoholismus und anderen Vergiftungen (Blei, Quecksilber usw.) der Eltern.
5. Infantilismus bei frühzeitig erworbenen anderweitigen Erkrankungen und Stoffwechselstörungen, wie Tuberkulose, Chlorose, Herzfehler (Pulmonalis und Mitralinsuffizienz), Pellagra und anderen Endemien.
6. Infantilismus durch Verkümmerung in schlechten hygienischen Verhältnissen und durch mangelhafte Ernährung des Kindes.

II. Partielle Infantilismen:

a) Infantilismus, bestehend in Verkleinerung der Sexualorgane.
b) Infantilismus mit Mangel im Gebiete des kardiovasculären Systems.
c) Infantilbleiben der Stimme und der stimmbildenden Organe.
d) Ausbleibender Haarwuchs (Fehlen des Bartes und der Pubes, aber auch der übrigen Körperhaare mit guten Körperpropositionen).
e) Reiner Infantilismus psychicus.

In der gleichen Richtung wie *Anton* haben sich dann auch *di Gaspero*, *Vogt* und *Hartmann* bewegt. Vor allen Dingen verdanken wir *di Gaspero* eine genaue Kenntnis des psychischen Infantilismus. Diesen letzteren hat *Santé de Sanctis*, der sich mit dem Krankheitsbild ebenfalls in gründlicher Weise beschäftigt hat, selbst bei den Neurosen finden wollen und *Janet* hat in dieser Beziehung auf den geistigen Zustand der Hysterischen hingewiesen, bei denen sich sehr ausgeprägte infantile Züge finden lassen. *Janet* sagt am Schlusse seiner Untersuchungen: „Wer hat nicht hundertmal bei der Untersuchung von Hysterischen ausgerufen, daß er ein großes Kind vor sich habe.“

Wir werden aber dem historischen Bilde des Infantilismus nicht gerecht, wenn wir hier nicht *W. A. Freunds* und seiner Schüler Arbeiten gedenken. Diese Betrachtung wird aber auch zeigen, wie sehr die Meinungen, was man unter dem Infantilismus zu verstehen hat, auseinandergehen. *Freund* ist von einer ganz anderen Seite zum Studium des Infantilismus gekommen, und zwar, wie er angibt, durch das Studium an dem allgemein zu kleinen sog. infantilen Becken und an Entwicklungsanomalien der weiblichen Genitalien. So hat er und seine Schüler und die Gynäkologen im allgemeinen mit einziger Ausnahme von

Wolff, wenn sie vom Infantilismus reden, nur den Habitus asthenicus im Auge. Weder *van der Velden*, der im Handbuch der inneren Medizin von *Mohr* und *Stähelin* in Gemeinschaft mit *Freund* das Kapitel des Infantilismus bearbeitet hat, noch *Matthes* in seiner Monographie beschreiben etwas anderes unter dem Namen des Infantilismus als den Habitus asthenicus. Dieser Richtung entgegengesetzt betrachten andere Forscher den Infantilismus als eine pluriglanduläre Erkrankung. Ich habe schon oben *Brissaud* und seine Schüler genannt. In Italien ist es *Santé de Sanctis*, *Viola* und *Pende*, die den Infantilismus als Folge einer pluriglandulären Erkrankung ansehen, in Deutschland hat neuerdings *Stauffenberger* diese Ansicht vertreten. Es ist aber bis jetzt generell weder für die Formen des Infantilismus, bei denen eine endokrine Drüse erkrankt war, der Beweis erbracht worden, daß mehrere endokrine Drüsen mitbefallen waren, noch ist bis jetzt *v. Pende* diese Beweisführung für den dystrophischen Infantilismus geglückt. Ich möchte hier gleich erwähnen, daß ich in einem Fall von hypophysärem Zwergwuchs, den ich mit *Paul Fränkel* zusammen seziert habe und der infolge des Krieges noch nicht veröffentlicht ist, keinerlei Veränderungen der Drüsen mit innerer Sekretion mit Ausnahme der Hypophyse, die vollkommen in einen bindegewebigen Strang verändert war, gesehen habe.

Falta vertritt in seinem Buch über die Erkrankungen der Blutdrüsen einen ganz eigenartigen Standpunkt, den er auch durch keinerlei zwingende Gründe beweist, nämlich den, daß nur der dystrophische Infantilismus gilt, während er die anderen Formen nicht anerkennt.

Endlich mag noch erwähnt werden, daß *Herter* eine Form des Infantilismus beschrieben hat bei ganz kleinen Kindern, welche sich als eine gastrointestinale Störung darstellt, und die man wohl besser als Fötalismus denn als Infantilismus bezeichnet. Gerade an diesen *Herter*schen Infantilismus möchte ich anknüpfen, um die Frage zu beantworten, was wir denn unter Infantilismus zu verstehen haben. Wenn man unter Infantilismus den Zustand des Kindbleibens versteht, so ist es eigentlich selbstverständlich, daß man nicht vom Kindbleiben sprechen kann zu einer Zeit, wo dem Alter nach das Subjekt, das wir vor uns haben, noch ein Kind ist. Deswegen soll man eben von einem Infantilismus erst dann sprechen, wenn die normale Kindheit abgelaufen ist. Viele Autoren allerdings halten sich nicht an diese Grenze, weil sie der Meinung sind, daß es verschiedene Stufen des Infantilismus gibt, je nachdem der Stillstand der Entwicklung früher oder später bei dem Kinde eingetreten ist. Jedes Alter soll seinen specifischen Infantilismus haben. Ich finde diesen Standpunkt aus zwei Gründen nicht berechtigt: 1. Wissen wir beim Kinde, dessen Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist, nicht, ob der Stillstand, den wir im Augenblick konstatieren, ein endgültiger ist und ob nicht, wie es häufiger geschieht, die Kinder das Versäumte nachholen; 2 kann man nicht davon sprechen, daß jedem Alter sein bestimmter Infantilismus zukommt, denn es macht den Eindruck, als ob alle Infantilen, die einer bestimmten Stufe angehören, sich gleichmäßig bis zu einer bestimmten Stufe entwickeln, auf der dann erst die Entwicklung haltmacht.

Der Infantilismus ist also der Zustand des Kindbleibens, auch in einer Lebensperiode, wo vom Kindsein nicht mehr die Rede sein kann. Wir müssen also, wollen wir den Infantilismus charakterisieren, nach den Merkmalen der Kindheit bei den an Infantilismus Leidenden suchen. Die Kindheit ist gekennzeichnet durch dreierlei: 1. durch das Wachstum bis zum Erreichen der normalen Größe und des normalen Umfanges des erwachsenen Menschen, 2. durch das Fehlen der Geschlechtsfunktion und 3. durch das psychische Verhalten.

Das Hervorstechendste am Kinde ist das Wachsen. Wir verstehen nach *Schloß* unter dem normalen Wachstum eines jeden Organismus die artspecifische korrelative Vermehrung der Körpermasse in bestimmten Zeitabschnitten. Diese Korrelation bezieht sich nicht nur auf das Formale, so daß die Verhältnisse des Körpers zueinander feststehend sind, sondern bezieht sich auch auf das Stoffliche. *Hertwig* nimmt für das Wachstum drei voneinander unabhängige Faktorengruppen an, die er bezeichnet: 1. als Keimzelle, 2. als Außenwelt und 3. als Korrelation, d. h. Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Teilen des wachsenden Zellstaates. Bei dieser Gruppierung der einzelnen Faktoren scheint es mir, daß den Wachstumsreizen nicht diejenige Stellung eingeräumt ist, die ihnen zukommt. *Hertwig* rechnet sie unter die äußeren Bedingungen, während *Schloß* die gleiche Meinung hat wie ich. *Schloß* gibt daher folgende Gruppierung der Faktoren des organischen Entwicklungsprozesses an.

1. Die Gruppe der komplizierten inneren Bedingungen, die alles umfaßt, was wir als Wachstumsanlagen im weitesten Sinne nehmen, also die Gesamtheit der substantiellen und funktionellen (energetischen) Grundlagen für die individuelle, aber auch artspecifische Entwicklung; hier sind also auch die gegenseitigen Wechselwirkungen, die inneren Bedingungen im weiteren Sinne *Hertwigs* miteinbezogen.

2. Die auslösenden Bedingungen, die Überführung der potentiellen in kinetische Wachstumsleistung; Wachstumsreize.

3. Die zur Erhaltung der inneren Bedingungen und zur Fortdauer des eingeleiteten Vorganges notwendigen äußeren Bedingungen.

Man hat also drei verschiedene Faktoren, die für das Wachstum ausschlaggebend sind. Der erste Faktor stellt sich uns als Veranlagung dar, als ererbte Anlage, welche das Wachstum bestimmt. Damit ist nicht allein die Größenzunahme gemeint, sondern überhaupt die Fähigkeit, die dem kindlichen Organismus gelieferten Stoffe zu assimilieren und zum Aufbau zu benützen. Es handelt sich also um die Konstitution, wenn wir darunter die angeborene, aber auch manchmal erworbene konstante Beschaffenheit des Körpers verstehen, sich im Kampf um das Dasein zu erhalten und sich zu vergrößern. Demnach sind es zwei verschiedene Eigenschaften, die der Konstitution zukommen; einmal eine defensive, die darin besteht, sich gegen die äußeren Schädlichkeiten zu verteidigen, und dann eine offensive, die dahin zielt, den Organismus nicht nur zu erhalten, sondern auch zu vermehren. Diese Erklärung der Konstitution betrifft selbstredend die normale Kon-

stitution. Fassen wir den Konstitutionsbegriff aber im Sinne des Anormalen auf, wie es gemeinhin geschieht, so ist die Konstitution, die Beschaffenheit des Körpers, die ihn zur Erkrankung und zum schweren Verlauf der Krankheiten besonders geeignet macht und die auf der anderen Seite verhindert, daß die Vermehrung des Körpers in regulärer Weise verläuft. In diesem Sinne sind viele Wachstumsstörungen als Konstitutionsanomalien anzusehen. Doch muß man sich vor Augen halten, daß nicht jede Wachstumsstörung als Infantilismus aufzufassen ist, denn dann würde auch die Rachitis und die Chondrodystrophie als Infantilismus zu gelten haben. Umgekehrt ist man berechtigt, die Frage aufzuwerfen, ob jeder Infantilismus eine Konstitutionsanomalie in dem Sinne ist, daß durch die ererbte Anlage das Wachstum gestört wird. Der Mangel des Wachstums und der Tendenz, sich gleichmäßig zu vergrößern, braucht aber nicht auf einer angeborenen allgemeinen Anlage der gesamten Zellen zu beruhen, sondern kann z. B. auf den fehlenden Wachstumsreizen basieren. Es bezieht sich die Fragestellung, ob jeder Infantilismus als Konstitutionsanomalie zu gelten hat, auch auf den ersten Teil der Definition des Konstitutionsbegriffes, d. h. der Bereitschaft zur Erkrankung. Wir werden auf diese Frage an einer anderen Stelle des näheren eingehen.

Der zweite Faktor für das Wachstum ist an den Wachstumsreizen zu sehen. Hier sind vor allen Dingen die Reize zu nennen, die wir als Produkte der inneren Sekretion kennen. Wir wissen, daß der Ausfall der Schilddrüse, der Hypophyse und der Thymus im Experiment beim Tiere das Wachstum aufhebt, und aus der Erfahrung wissen wir ferner beim Myxödem, daß Kinder, die an Myxödem leiden und denen wir Schilddrüsenextrakt geben, zu wachsen beginnen und sogar die ihnen normal zukommende Größe erlangen können. Wir haben es also mit einer Substanz zu tun, die als Wachstumsreiz offensichtlich imponiert. Mit dem Hypophysenextrakt ist ein ähnlicher Erfolg noch nicht erzielt worden. Dagegen kennen wir in der Akromegalie eine Erkrankung, bei der die Hyperfunktion des Vorderlappens der Hypophyse zu einem vermehrten Wachstum führt, also auch die Hypophyse stellt ein Produkt dar, welches als Wachstumsreiz wirkt. Wenn wir nun die Fähigkeit zu wachsen als eines der hauptsächlichsten Kennzeichen des Kindes betrachten, so muß diejenige Form, bei der der Wachstumsreiz weit über das kindliche Alter hinaus in Tätigkeit bleibt, als eine besonders charakteristische Form des Infantilismus gelten. Man kann diese Form wohl als den materiellen Infantilismus bezeichnen. Diese Form beruht aber nicht allein auf einer Hyperfunktion der Drüsen, welche wachstumsreizende Sekrete liefern, sondern auch darauf, daß Substanzen mangeln, welche den Wachstumsreiz zügeln. Mit dem Eintritt der Pubertät, dem Beginn der Genitaldrüsenfunktion hört die Wirkung der Wachstumsreize auf. Der Mangel der Geschlechtsdrüsen bedingt also auch eine Fortdauer des Wachstums, weil die Hemmung des Wachstumsreizes fehlt, er führt daher auch zu einem materiellen Infantilismus.

Auch der Mangel des Wachstumsreizes führt zu einem Infantilismus, es bleiben dann vollkommen die kindlichen Formen erhalten, wie sie etwa der Größe eines Kindes von 8—10 Jahren entsprechen. Diesen Typ wird man am besten als einen rein formalen Infantilismus bezeichnen: Erhaltung der kindlichen Statur.

Den dritten Faktor für das Wachstum stellen die äußeren Bedingungen dar. Zu den äußeren Wachstumsbedingungen gehören die Faktoren: Nahrung, Luft, Licht und Wärme. Als den hauptsächlichsten Faktor wird man wohl stets die Ernährung anzusehen haben. Nach *Schloß* kann die Ernährung aus zwei Gründen behindert sein:

1. Die Ernährungsbehinderung kann völlig außerhalb des Organismus liegen, bedingt durch ungenügende Zufuhr oder ungenügendes Vorhandensein der Nahrung; beim Säugling vielleicht durch geringe Ergiebigkeit der Brust oder zu knappe Darreichung bei künstlicher Ernährung; sie kann aber auch durch den Organismus selbst bedingt sein, der entweder nicht genügend Nahrung einnehmen resp. behalten kann (z. B. Atresia oesophagie, Pylorospasmus etc.) oder nicht genügend verdauen und resorbieren kann (Verdauungsstörung, Resorptionsstörung) oder endlich die resorbierte Nahrung nach weiterer Verarbeitung nicht assimilationsfähig zur Zelle hinschafft. Also auf diesem ganzen komplizierten Wege kann es zur Ernährungsstörung kommen, die dann vom Standpunkt des hungernden Organismus als auch des Beobachters als Ernährungsstörung imponiert.

2. Die Ursachen der Unterernährung können in der Zelle selbst liegen, insofern sie nicht im stande sind, das assimilationsfertige Material aufzunehmen, normal zu verarbeiten, einen Teil zu assimilieren, den anderen auszustoßen (Ernährungsinsuffizienz). Die Insuffizienz kann sowohl angeboren, vorübergehend oder dauernd sein.

Demgemäß kennen wir auch Formen des Infantilismus, bei denen ein formaler Infantilismus entsteht durch den Mangel äußerer Bedingungen. Sie sind unter dem Sammelnamen des „Dystrophischen Infantilismus" zusammengefaßt worden. Die Untersuchungen von *Abderhalden*, *Osborn* und *Lafayette-B. Mendel* haben gezeigt, daß im Eiweiß gewisse Aminosäuren vorhanden sein müssen, ohne welche ein Wachstum nicht möglich ist, als solche charakterisiert *Lafayette-B. Mendel* das Tryptophan und das Lysin. Diese beiden Körper sind ohne Frage als Bausteine beim Wachstum des Körpers notwendig. Ein Tier, das ohne diese beiden Stoffe ernährt wird, wächst nicht nur nicht, sondern nimmt ab. Durch Zusatz von Tryptophan allein wird der Abfall gehemmt, es erfolgt Stillstand. Das Wachstum aber erfolgt dann erst wieder, wenn man auch Lysin zufügt. Wie *Aron* sich ausdrückt, kann ein normales Wachstum nur vor sich gehen, wenn das Nahrungsgemisch alle für den Gewebsaufbau notwendigen einfachen Bausteine in der erforderlichen Menge und einer für den Körper assimilierbaren Form enthält.

Auch eine zweite Substanzgruppe hat sich als wesentlich für das Wachstum ergeben. Nach den Versuchen von *Stepp* führt der Mangel von

Lipoidsubstanzen dazu, daß die Tiere nicht nur nicht wuchsen, sondern zu grunde gingen.

Dagegen muß auf einen Irrtum aufmerksam gemacht werden. Es ist die Auffassung weit verbreitet, daß bei beschränkter Nahrungszufuhr nichts für den Körperaufbau verwendet werden kann. Nach *Aron* können, wenn die gesamte Nährstoffzufuhr beschränkt ist, die Wachstumsprozesse nicht mehr in den normalen Bahnen verlaufen, auch wenn alle notwendigen Baustoffe in der Nahrung enthalten sind. Auch bei weitgehender Nahrungsbeschränkung stockt, wenigstens im Beginn, das Wachstum nicht. Allerdings wachsen nur einzelne Teile des Körpers noch, d. h. vermehren ihre Maße und entwickeln sich weiter, vor allem das Skelett und das Gehirn; dafür wird das Fettdepot zum größten Teil eingeschmolzen, unter Umständen auch die Masse der Muskulatur vermindert. Der Körper verliert durch diese Art des Wachstums seine normalen Proportionen: äußerlich, indem er an Länge und Höhe zunimmt, aber abmagert, in seiner chemischen Zusammensetzung, indem er Fett verliert, eventuell auch Muskeleiweiß einbüßt, aber Asche und Knochenprotein ansetzt. Der Körper wächst dysproportional oder, wie *Variot* und *Lascoux* es ausdrücken, es kommt zu einer Dissolution des staturalen und ponderalen Wachstums. Aus alledem geht also hervor, daß die Nahrungsbeschränkung allein nicht genügt, um eine Wachstumshemmung herbeizuführen, dafür sprechen auch die Versuche von *Steinitz* sowie von *Czerny* und *Steinitz*, die auf Grund der Ergebnisse ihrer Analysen an einer Anzahl ernährungsgestörter Säuglinge die Ansicht vertreten, daß es auf rein alimentärem Wege nicht möglich ist, den Körper, abgesehen von Fett, irgend eines für seine Funktion wichtigen Bestandteiles zu berauben und daß der Körper zu geringe Zufuhr einer Nahrungskomponente nicht mit Verarmung an dieser beantwortet, während im übrigen Wachstum weiter stattfindet, sondern seine Zusammensetzung unverändert bleibt. Daraus ergibt sich so viel mit Sicherheit, daß der dystrophische Infantilismus nicht allein durch äußere soziale Bedingungen herbeigeführt werden kann (in dem Sinne spricht sich auch neuerdings *Pfaundler* aus), sondern daß in irgendeiner Weise eine Schädigung entweder der wachsenden Gewebe, also der Faktoren, die *Schloß* unter Nr. 2 anführt, eintreten muß, oder aber im Körper selbst die für den Aufbau notwendigen Stoffe durch irgend einen chemischen Prozeß eliminiert werden, die von *Schloß* unter Nr. 1 angegeben sind. Ich habe bei dem auf Lues beruhenden dystrophischen Infantilismus darauf hingewiesen, daß er wahrscheinlich durch Lipoidverarmung zu stande kommt, denn wir wissen, wie ich gezeigt habe, daß die Luestoxine eine große Affinität zu den Lipoiden haben, sich mit ihnen wahrscheinlich binden und aus dem Körper dann entfernt werden. Auf diese Weise würde dem Körper das für ihn so notwendige Lipoid ermangeln. Die Folge davon wäre der Stillstand des Wachstums und die Ausbildung des Infantilismus.

Als zweites Charakteristicum für die Kindheit gilt die fehlende Funktion der Geschlechtsdrüsen. Erst mit der Reifung des Körpers tritt die Geschlechts-

drüse in Funktion, u. zw. wahrscheinlich nicht nur die äußere Drüse, sondern auch das innere Sekret. Zwei Momente sprechen dafür: 1. die Veränderung der Psyche mit Eintritt der Funktion der Geschlechtsdrüse und 2. das Aufhören des Wachstums mit beginnender Reifung. Die Wechselwirkungen, die zwischen den endokrinen Wachstumsreizen (Hypophyse, Schilddrüse, Thymus) und den Sekreten der Geschlechtsdrüsen bestehen, sind außerordentlich interessant. Wir wissen aus der Pathologie der Hypophyse, daß die Hyperfunktion dieser Drüse zu einem Aufhören der Funktion der Geschlechtsdrüsen führt. Die Akromegalen werden impotent, ebenso tritt bei der hypophysären Adipositas eine Funktionslosigkeit der Keimdrüsen ein. Es ist das zwar nicht immer sogleich im Beginn der Erkrankung der Fall, aber die Impotenz tritt früher oder später in allen Fällen auf. Zwischen Keimdrüse und Hypophyse besteht eine Wechselwirkung, eine gegenseitige Beeinflussung. Wir wissen, daß das Adenom der Hypophyse, welches mit einer Hypersekretion des Vorderlappens verbunden ist, aber auch durch andere Geschwülste des Vorderlappens, wie z. B. der von *Pick* beschriebene Tumor, der wesentlich aus basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens bestand, zu einer Atrophie der Keimdrüsen und zum Sistieren ihrer Funktion führen kann. Auf der anderen Seite hat die Operation und die Entfernung des Hypophysentumors gezeigt, daß auch nur bei teilweiser Exstirpation des Vorderlappentumors die Keimdrüsen wieder regelrecht ihre Tätigkeit aufnehmen können; man kann also daraus schließen, daß eine Vergrößerung des Vorderlappens zu einer Störung der Keimdrüsenfunktion führt. Ferner ist von *Erdheim* und *Stumme* festgestellt worden, daß bei Schwangeren eine Vergrößerung der Hypophyse auftritt, die zurückzuführen ist auf eine Vermehrung der Hauptzellen, die sich in sog. Schwangerschaftszellen umbilden. Nach der Geburt des Kindes tritt ein rascher Rückgang der Hypertrophie ein. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß während der Schwangerschaft das Darniederliegen der Eierstockfunktion die gesteigerte Hypophysentätigkeit verursacht. *Tandler* und *Groß* haben dann auch darauf hingewiesen, daß die Gesichtsveränderungen bei den Schwangeren ganz auffallende Ähnlichkeit mit denen bei der Akromegalie haben; vor allem die Plumpheit der Gesichtsweichteile und der Extremitäten am Ende der Gravidität führen sie auf die Hyperfunktion der Hypophyse zurück. Auch *Stumme* macht darauf aufmerksam, daß sich in der Schwangerschaft oft akromegalieähnliche Verdickungen an Nase, Lippen und Händen finden, die er wieder als Ausdruck einer Hypersekretion der Hypophyse ansieht. Schließlich haben auch *Fischer*, *Tandler* und *Groß* gezeigt, daß nach Kastration eine Vergrößerung der Hypophyse sich bemerkbar macht, wobei auch mikroskopisch eine Vermehrung der eosinophilen Zellen sich feststellen läßt.

Aus diesen Betrachtungen geht hervor, daß der Mangel der Keimdrüsenfunktion nicht nur rein äußerlich als Zeichen der Kindheit anzusehen ist, sondern daß er auch eine ganz bestimmte Form des Kindbleibens, also des Infantilismus bedingen muß. Ich habe schon weiter oben darauf hingewiesen,

daß es dann zu einem materiellen Infantilismus kommt, nicht weil die Wachstumsreize gesteigert sind, sondern weil das hemmende Moment fehlt, das von den Sekreten der Geschlechtsdrüsen ausgeht und das das Wachstum zügelt. Der Dysgenitalismus ist daher ein echter Infantilismus, weil er als Charakteristica den Mangel der Geschlechtsdrüsenfunktion und das dauernde Wachstum aller Teile des Organismus in korrelativer Weise zeigt.

Als das dritte Charakteristicum der Kindheit ist die physiologische Übererregbarkeit des kindlichen Nervensystems anzusehen und das gesamte psychische Verhalten. Mit Beginn der Pubertät wird aus der kindlichen Psyche die des Erwachsenen. Der Einfluß, den die Keimdrüsen auf den Organismus ausüben, macht sich auch hier geltend.

Wollen wir die Psyche der Infantilen richtig beurteilen, so müssen wir uns das psychische Verhalten des Kindes vor Augen halten. Der Vergleich wird uns dann zeigen, wie vornehmlich der psychische Infantilismus den verschiedenen Typen Farbe gibt und ihre Zusammengehörigkeit beweist.

Die Pulsfrequenz beim Kinde ist erheblich vermehrt. Es läßt sich kein Grund in der Herzdynamik und der Blutmenge finden, warum die Pulszahl beim Kinde gesteigert ist. Wahrscheinlich handelt es sich hier um direkte Einflüsse des Nervensystems auf Herz und Gefäße. Beim Kinde sind die Hemmungsapparate noch nicht genügend ausgebildet. In Hinsicht auf das Herz tritt also die Einwirkung des Vagus zurück und dafür herrscht der Sympathicus, d. h. um mich eines Ausdrucks von *Kraus* zu bedienen, die Kinder sind sympathicotrop, nicht aber vagotrop. Auch hier macht sich die Pubertät geltend. In dieser Zeit beginnt die Pulsfrequenz abzunehmen und die Norm des Erwachsenen zu gewinnen. In dieser Zeit sinkt auch der Ruhewert des Gasstoffwechsels herab, u. zw. noch unter die Norm beim Erwachsenen. Die Herrschaft des Großhirns auf den Sympathicus drückt sich darin aus. Es bildet sich ein ausgedehnter Hemmungsapparat aus, der dann beim Erwachsenen die Vorherrschaft hat.

Auch die kindliche Psyche hat bekanntlich seine eigene Färbung. Als hervorspringendes Hauptmerkmal kann man auch hier eine vollkommen andere Art der Reaktion feststellen, als beim Erwachsenen. Es besteht eine physiologische Überregbarkeit. Nachdem sich die Sehnenphänomene und die übrigen Reflexe ausgebildet haben, sind sie in den ersten Lebensjahren über die Norm gesteigert. Auf Reize aller Art besteht eine verstärkte Reaktion, die sich bis zur Schreckhaftigkeit steigert. Diese Schreckhaftigkeit beginnt schon nach Verlauf der ersten sechs Monate, sobald die Kinder anfangen, die Reize der Außenwelt wahrzunehmen. Anfangs äußert sie sich in lebhaftem Zusammenzucken, sobald stärkere Licht- oder Schalleinwirkungen das Kind treffen, als es gewohnt ist. Später aber wird diese Schreckhaftigkeit deutlich, wenn es neuen Erscheinungen gegenübertritt, die es bis dahin noch nicht gesehen hat. Aus dieser Schreckhaftigkeit entsteht die Ängstlichkeit, Furchtsamkeit und Abhängigkeit der Kinder. Sie suchen Schutz bei den Erwachsenen, bei ihrer Pflegerin und Mutter, hinter deren Schürze sie sich verstecken. Die Schreck-

haftigkeit fällt aber beim Kinde besonders deswegen in die Augen, weil auch hier der Hemmungsapparat noch nicht ausreichend funktioniert. Dadurch kommt es zu abnormen Reaktionen. Der Reiz bleibt nicht auf die ihm vorgeschriebenen Bahnen beschränkt, sondern breitet sich über das ganze Centralsystem aus. In ähnlicher Weise kommen auch bei anderen Affekten derartige allgemeine Reaktionen vor, besonders bei Zornausbrüchen, die sich an kleinste Anlässe anschließen; diese Vorgänge sind ja allgemein bekannt und brauchen nicht noch besonders geschildert zu werden. Es mag nur darauf aufmerksam gemacht werden, daß es direkt zu Wutkrämpfen bei abnorm erregbaren Kindern kommen kann.

Eine andere Seite der geringen Ausbildung der Hemmungsapparate macht sich in der geringen Konzentrationsfähigkeit der Kinder geltend. Sie vermögen ihre Aufmerksamkeit nicht auf die Dauer auf einen Gegenstand zu richten und sind außerordentlich leicht ablenkbar. Alle Dinge, die ihnen in die Augen kommen, wollen sie haben, mit denen wollen sie sich beschäftigen, um bald wieder anderen Gegenständen und Spielzeugen sich zuzuwenden. Auch der andauernde Rededrang der Kinder gehört wohl hierher. Sind einmal die Sprachwerkzeuge in Tätigkeit getreten, so reden sie alles hin, was ihnen einfällt. Dabei spielen die verschiedensten Vorstellungen und Einfälle durcheinander, ähnlich wie man das bei manisch Erregten zu sehen bekommt. Sie kommen vom Hundertsten ins Tausendste und verbinden die wunderlichsten Dinge miteinander. So entspringt vielfach daraus die Lust zum Fabulieren. Dieser Hemmungslosigkeit der Sprachcentren geht parallel eine gleich in den übrigen Centren des Großhirns; sie führt zu der lebhaften Phantasietätigkeit der Kinder, die ja nicht die höhere Art der Phantasie des erwachsenen Künstlers darstellt, sondern mehr die lebhafte Reproduktion der Dinge, die es während seines kurzen Daseins bis dahin erlebt hat. Nur daß auch hier wieder sich Verknüpfungen und Verbindungen einstellen, die nur möglich sind, wenn eine hemmende Korrektur fehlt. Dabei macht sich besonders deutlich das Fehlen des hemmenden Prinzips beim Kinde in der Art seiner Phantasieleistung bemerkbar. Das Kind liebt es, zu vergrößern und zu verkleinern. Tritt bei kleineren Kindern mehr das Vagieren und Herumschweifen der Phantasie in den Vordergrund, so sieht man bei älteren Knaben vornehmlich die Vorliebe am Extravaganten, Außergewöhnlichen, wobei dann die Lust, eine Rolle zu spielen, stark hervortritt. Doch soll hier keine ausführliche Auseinandersetzung dieser verschiedenen kindlichen Charakterzüge gegeben werden. Es kommt nur darauf an, zu zeigen, wie gering beim Kinde der psychische Hemmungsapparat ausgebildet ist, wie im wesentlichen das Momentane, die regellose Tätigkeit der Psyche vorherrscht.

Eine weitere Eigenschaft des Kindes, die in den letzten Jahren vielfach betrachtet und besprochen worden ist, ist die Suggestibilität. Das Kind ist bei weitem stärker Erinnerungstäuschungen ausgesetzt als der Erwachsene. Es mag das einmal daran liegen, daß Kinder noch weniger als Erwachsene gewohnt sind, genau und scharf zu beobachten. Dann aber tritt auch wohl hier

bei der Aufgabe zu reproduzieren wieder die Phantasie des Kindes aushelfend ein, um die Lücken der Beobachtung oder die Spuren des schnellen Vergessens zu verdecken. Hier kommt vielleicht also auch schon wieder der noch nicht ausgebildete Hemmungsapparat zum Vorschein. Noch stärker aber beobachtet man das, wenn man durch bestimmte Fragen im Kinde die Erinnerungstäuschungen in ganz bestimmter Richtung hervorruft. Der geringe Widerstand gegenüber dem Einfluß der fragenden Person erzeugt eben die beim Kinde so bekannte Suggestibilität. Wie stark diese ist, bewiesen die Versuche *Binets*. Er zeigte, wie die Art des Fragens und des Verhörs einen Einfluß auf die Antworten ausübt. Je eindringlicher man das Kind fragt, je mehr man die Richtung betont, in der man die Antwort wünscht, umso stärker werden die Erinnerungstäuschungen, umso größer die Irrtümer bei der Reproduktion von Gehörtem oder Gesehenem. *Binet* demonstrierte das in der Weise, daß er Kindern verschiedene, schnell einprägbare Gegenstände zwölf Sekunden vorhielt und sie sich einprägen ließ. Dann prüfte er in der Weise, daß er mittels gedrucktem Fragebogen nun die Kinder examinierte, u. zw. in drei verschiedenen Arten. Einmal, indem er bloß in bestimmter Richtung fragte, wie das oder jenes war, dann in einer zweiten Reihe, indem er nun schon eine gewisse Suggestion ausübte, also Fragen wie: hatte die Münze nicht ein Loch? oder war die Marke, die ich zeigte, ungestempelt? Schließlich aber bei der dritten Form wählte er eine starke Suggestion, die *Binet* in der Weise zu erzielen suchte, daß er irgend eine falsche Annahme einfach voraussetzte und daran seine Fragen knüpfte, wie z. B.: bei einem Brustbilde eines Mannes, der keinen Hut trug, fragte er, wie sieht der Hut aus, den der Mann auf dem Kopfe trug. Es ergab sich, daß bei der ersten Art der Fragestellung auf 8·1 richtige Antworten nur 2·9 Irrtümer vorhanden waren, bei der zweiten war das Verhältnis 8·09 zu 4·9 und bei der dritten waren 7·9 Fehler und nur 5·09 richtige Antworten. Man sieht auch daraus, wie gering die Widerstandskraft beim Kinde ist.

Es ist dann noch die Art der Assoziation beim Kinde verschieden von der des Erwachsenen. Die ganze Art des Kindes, bei dem das rein Erlebte im Vordergrund steht, bei dem auch der Egoismus im weitesten Sinne noch durch nichts gehemmt ist, mag wohl hier für den Unterschied verantwortlich zu machen sein. *Ziehen*, der sehr eingehende Untersuchungen hierüber angestellt hat, findet bei den Kindern im zweiten Kindesalter als Antwort auf die gegebenen Reizworte auffallend oft Individualvorstellungen mit räumlicher und zeitlicher Fixierung; kommen Erklärungsassoziationen vor, so sind sie subjektiv gefärbt. Nach ihm nimmt der Prozentsatz der rein individuellen Assoziationen mit dem zunehmenden Alter stets ab. Das Kind beginnt allmählich in demselben Umfange und Ausmaße in Allgemeinbegriffen zu denken und zu assoziieren, wie der Erwachsene, das abstrakte Denken geht immer leichter und intensiver vor sich, die „Verschiedenheit zwischen dem Kinde und dem Erwachsenen im Gegensatz von Individual- und Allgemeinassoziationen tritt ganz erstaunlich hervor. Während Erwachsene in etwa 80% derart

reagieren, daß das Reizwort selbst eine Allgemeinvorstellung und diese wieder eine solche nach sich zieht, herrscht beim Kinde ein genau entgegengesetztes Verhalten, das Maß dieses Überwiegens ist ein absolutes und von erstaunlicher Größe. In diesem Punkte ist die Ideenassoziation des Kindes toto coelo von der der Erwachsenen verschieden.“

Je mehr das Kind sich der Pubertät nähert, umsomehr tritt dieses kindliche hemmungslose Verhalten zurück und das hemmende Moment vor. Während der Pubertät könnte man direkt aber von einem Kampf dieser beiden Prinzipien sprechen. Das sympathicotrope Prinzip kämpft mit dem vagotropen um den Vorrang. Zwei verschiedene Ich sind es, einmal das leicht erregbare, und zweitens das stark gehemmte. Und so kommt es, daß in jener Zeit der Mensch einen außerordentlich widerspruchsvollen Eindruck macht, weil sich an ihm bald diese, bald jene Seite zeigt, und weil dies In-die-Erscheinung-Treten vollkommen abrupt vor sich geht. Diese Entwicklung ist eng verknüpft mit der Reifung der Keimdrüsen. Ihnen muß man hier den entscheidenden Einfluß zuerkennen. Je länger diese Reifung ausbleibt, um so länger bleiben die Menschen Kinder, und da, wo sie ganz ausbleibt, bleiben die Menschen ihr Leben lang infantil. Mir scheint, daß hierin das Hauptproblem des ganzen Infantilismus liegt, und die verschiedenen Formen, die wir beobachten, unterscheiden sich im wesentlichen darin, ob wir es mit einem primären oder sekundären Ausbleiben der Reifung der Keimdrüsen zu tun haben. In dem einen Fall haben wir einen sekundären Dysgenitalismus vor uns, im anderen einen primären. Man hat sich bis jetzt immer an die äußere Form, an den kindlichen formalen Habitus gehalten. Will man den Dingen aber auf den Grund gehen, so muß man doch, wie mir scheint, die Hauptmomente, die beim Kindsein in Betracht kommen, herausschälen und diese repräsentieren sich als Wachstumsenergie auf körperlichem Gebiete, als Hemmungslosigkeit und physiologische Spasmophilie, um diesen Ausdruck von *Soltmann* zu gebrauchen. Sie charakterisieren sich ferner durch den Mangel der Keimdrüsenfunktion, bei deren Eintritt die Sachlage sich mit einem Schlage ändert.

Wir haben also als Charakteristica für die Kindheit das Wachstum, das Fehlen der Funktion der Keimdrüsen und die kindliche Psyche bezeichnet. Nun liegen die Dinge aber nicht einfach so, daß es durch das Fehlen einer ganz bestimmten Komponente zur Störung des Wachstums, zum Ausbleiben der Geschlechtsdrüsenentwicklung und zum Erhaltenbleiben der kindlichen Psyche kommt und damit zu einem einheitlichen, ganz fest umrissenen Bild des Infantilismus, sondern wir sahen, daß ganz verschiedene Faktoren in Tätigkeit treten können, um eines der vielen Bilder des Infantilismus zu erzeugen. Wir können eigentlich sagen, daß im Mittelpunkt des ganzen Bildes von seiten des Körpers die Wachstumserscheinungen stehen. Sie sind es, welche dem Infantilismus die stärksten Züge aufdrücken. Hält das Wachstum über die normale Zeit an, so erhalten wir eine andere Form des Infantilismus, die wir als materiellen Infantilismus bezeichneten, als wenn das Wachstum frühzeitig durch irgend einen Faktor zum Stillstand kommt. Dann sprachen wir

von einem formalen Infantilismus. Hier können die verschiedensten Ursachen wirksam sein; hauptsächlich Mängel in der Zellanlage und Versagen der Wachstumsreize, während die dritte Komponente, die das Wachstum bestimmt, wohl nicht vorwiegend bei der Hervorbringung des Infantilismus beteiligt ist, denn wir konnten darauf hinweisen, daß schlechte äußere Bedingungen, ungenügende Nahrung zwar ein temporäres Zurückbleiben verursachen, nicht aber die Entwicklung vollständig inhibieren. Man kann also annehmen, daß zwei ätiologische Momente zu den infantilen Wachstumserscheinungen führen: 1. die allgemeine Schwäche der Zellanlage, so daß den Zellen die Fähigkeit fehlt, sich zu vergrößern und zu vermehren, und zweitens der Mangel der Wachstumsreize, welche die den Zellen innewohnende Wachstumsenergie aus einer latenten in eine kinetische überführen. Als die hauptsächlichsten Centren, von denen diese Wachstumsreize ausgehen, sind die Hypophyse und die Schilddrüse anzusehen. Es ist bis jetzt nicht klar, ob wir es hier mit Hormonen zu tun haben, die von der Schilddrüse sowohl wie von der Hypophyse gesondert geliefert werden, und die nun jedes in seiner Art wirken, denn man müßte auch annehmen, daß die Thymus ein ähnliches Hormon liefert, da nach Exstirpation der Thymus ebenfalls das Wachstum gestört wird. Möglicherweise liegen die Dinge so, daß diese drei Drüsen untereinander eng zusammenhängen und einander gegenseitig beeinflussen, daß aber nur eine von den Drüsen das wirkliche Hormon liefert, das für das Wachstum bestimmend ist. Die Möglichkeiten, wie die anderen Drüsen dann mitarbeiten, sind sehr zahlreich. Diese Möglichkeiten hier zu diskutieren, würde zu weit führen. Daß aber eine derartige gegenseitige Beeinflussung vorliegt, beweist auch der Einfluß, den die Geschlechtsdrüsen auf das Wachstum ausüben. Hier handelt es sich nicht um fördernde Eigenschaften, sondern um hemmende.

Wir haben diese Betrachtung angestellt, um zu zeigen, wie schwierig eine Einteilung und Gruppierung der einzelnen Formen des Infantilismus ist und daß die Einteilung in einen formalen und materiellen Infantilismus wegen ihrer Einfachheit zwar sehr verlockend ist, daß aber bei der Vielgestaltigkeit der Faktoren, welche die Entstehung eines Infantilismus herbeiführen können, diese Klassifizierung unübersichtlich würde und zu Wiederholungen führen müßte. Ich werde daher wieder die Einteilung und Gruppierung wählen, der ich in meiner ersten Arbeit über den Infantilismus gefolgt bin.

A. Infantilismus auf der Grundlage einer Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion.

I. Dysthyreogener Infantilismus.
II. Hypophysärer Zwergwuchs.
III. Dysgenitalismus.
IV. Der Infantilismus auf Basis einer pluriglandulären Erkrankung.

B. Der dystrophische Infantilismus.

I. Status thymicolymphaticus.

II. Der dystrophische Infantilismus als Folge von Infektionskrankheiten.

III. Der Infantilismus als Folge eines congenitalen oder früherworbenen Vitium cordis.

C. Der psychische Infantilismus.

Anton hat noch einen partiellen Infantilismus dem allgemeinen Infantilismus angegliedert. Andere Autoren sind in der Beschreibung einzelner infantiler Züge noch viel weiter gegangen. So bespricht *Mayer* in seiner Arbeit äußere infantile Ohrbildungen, einen infantilen hohen Gaumen mit den sog. Gaumenleisten, die verschiedensten Anomalien der Zahnstellungen und der Zahnbildungen, wie das Persistieren der Milchzähne, eine Verdoppelung der Zahnanlage und überzählige Zähne, auch abnorme Zahnbildungen, endlich auch das Persistieren der Lanugohaare. Gewiß sind das alles infantile Züge, die aber meiner Ansicht nach nur dann von Bedeutung sind, wenn sie sich bei einem Menschen finden, welcher die Hauptsymptome des Infantilismus aufweist. Fehlen aber diese, so handelt es sich meiner Ansicht nach nur um Mißbildungen, welche mit dem Infantilismus nichts zu tun haben. Ich möchte dies gerade an einem Beispiel zeigen. Das Persistieren der Milchzähne kommt bei Spasmophilen nicht selten vor und doch wird man diese Gruppe von Menschen nicht als infantil bezeichnen können; denn diesen Menschen fehlen die Hauptzeichen des Infantilismus, und man würde zu einer vollkommen falschen Auffassung der spasmophilen Konstitution kommen, wollte man auf Grund dieses einen Symptoms diese Konstitutionsanomalie zum Infantilismus rechnen. Es hat die Aufstellung des Krankheitsbildes, das wir als Infantilismus bezeichnen, doch darin seinen Wert, daß wir damit eine Gruppe von Konstitutionsanomalien bezeichnen, und daß wir uns durch diese Erkenntnis es ermöglichen, den Träger dieser Konstitution in ganz bestimmter Richtung als gefährdet anzusehen. Da der Infantilismus sehr verschiedene Formen zeigt, so wird der Träger nicht immer in gleicher Weise im Leben gefährdet sein. *Freund* hat für den Habitus asthenicus die Gefahren dieser Konstitutionsanomalie gezeigt, die sehr mannigfaltige sind. Sie betreffen den gesamten Geschlechtsapparat. *Freund* schildert dies sehr anschaulich: „Das Geschlechtsleben eines ausgeprägt infantilen Weibes verläuft in folgender Weise: schon die Pubertätsentwicklung ist schwierig, die Menstruation tritt zu spät, oft spärlich ein, setzt Monate, sogar Jahre unter chlorotischen Erscheinungen aus; nach Wiedereintritt mit dem Bilde der Dysmenorrhöe. Alle Beschwerden verschärfen sich bei Einwirkung der in diesem Lebensalter so häufigen Schädlichkeiten, von verkehrter körperlicher und geistiger Zucht, von Erkältung und übermäßiger Anstrengung. Häufig wird die Cervix der Sitz chronischen Katarrhs. Der Coitus ist nicht selten durch Vaginismus gestört. Conception erfolgt entweder gar nicht oder verspätet; daher alte Erst-

gebärende oft infantil. Gravidität wird häufig durch Abortus beendet, weil das Corpus uteri mit seinen ungleichmäßig ausgebildeten Wandungen sich dem gleichmäßig wachsenden Ei nicht anpaßt. Abortus wickelt sich wegen schwieriger Entfaltung der langen, nach vorn gebogenen Cervix protrahiert ab. Trägt das Weib aus, so zieht sich die erste Geburtsperiode quälend und ungemein zögernd hin; in der zweiten macht sich Wehenschwäche und in der dritten oft Placentarretention mit schnell sich kontrahierendem inneren Muttermund geltend. Tiefe Cervixrisse bleiben oft klaffend und führen zu Ectropium. Bei allgemeinem, auch auf das Gefäßsystem sich erstreckendem Infantilismus entwickelt sich oft hochgradige, schwer heilbare Chlorose und bei septischer Infektion die schwerste Form des Puerperalfiebers. Hochgradig infantil gewundene, vielleicht zugleich katarrhalisch erkrankte Tuben können das befruchtete Ei in einem Lokulament aufhalten und somit die Tubargravidität mit den bekannten Ausgängen der Ruptur veranlassen. Eine normal entwickelte, gravid gewordene Tube wirft das Ovolum sine aborto aus oder kann (allerdings nur in seltenen Fällen) die Gravidität, entweder mit Erhaltung des hyperplastisch dilatierten Tubenfruchtsackes oder mit Ruptur seiner unteren Wand und Austritt des Kindes in den interlamellaren Raum des Ligamentum latum, bei lebender Frucht bis ans normale Ende gedeihen lassen."

Die Störungen, welchen die Menschen mit dem Habitus asthenicus unterliegen, betreffen aber nicht nur den Genitalapparat, sondern *Freund* hat uns auch gezeigt, daß diese Menschen besonders stark prädisponiert zur Lungentuberkulose sind durch ihren paralytischen Thorax und durch die früh verknöchernde zweite Rippe. Es stellt also die Form des Infantilismus, die wir als Status thymicolymphaticus kennen, das Prototyp einer Konstitutionsanomalie dar. Aber auch die übrigen Formen sind mehr oder weniger Konstitutionsanomalien und nicht nur Habitusanomalien, wenn wir unter dem Habitus die einfache Wuchsform verstehen, die aber dabei die Konstitution, d. h. die Fähigkeit, den Kampf mit dem Leben in normaler Weise aufzunehmen, unverändert läßt. In diesem Sinn hat die Habitusanomalie eine rein theoretische Bedeutung, die Konstitutionsanomalie aber eine eminent praktische. Um nun aber zu zeigen, worin die konstitutionelle Minderwertigkeit der übrigen Formen des Infantilismus besteht, so möchte ich zuerst auf die übrigen Formen des dystrophischen Infantilismus verweisen. Sie stehen in ihrer geringen Widerstandsfähigkeit gegenüber dem äußeren Leben, ihrer leichten Affizierbarkeit dem asthenischen Habitus außerordentlich nahe. Sie erkranken leicht an Infektionskrankheiten, erliegen ihnen eher als normal konstituierte und sind weniger leistungsfähig, leichter ermüdbar als der normale Mensch, wenn man die Ermüdbarkeit im *Kraus*schen Sinne als Maßstab für die Konstitution ansieht. Diese Leistungsunfähigkeit zeichnet auch alle anderen Formen des Infantilismus aus, sowohl die dysthyreogenen, wie die dysgenitalen und dyshypophysären. Zu dieser Leistungsunfähigkeit gesellt sich noch ein zweites Moment; die Infantilen altern alle schnell und frühzeitig. Da das Alter überhaupt durch seine geringere Leistungsfähigkeit ausgezeichnet ist, so ist schließ-

lich das frühzeitige Altern nur der Ausdruck der gesteigerten Leistungsunfähigkeit. Der Infantilismus ist in dieser Beziehung eine halbe Senilität und die ganze Senilität schließt sich ihm, ohne das Stadium der vollen Mannbarkeit zu passieren, unmittelbar an. Am deutlichsten tritt dies beim Dysgenitalismus zu tage, da man diesen wegen des greisenhaften Aussehens der Haut als Geroderma genito-dystrophico bezeichnet hat. Außerdem neigen diese Infantilen zu den verschiedensten Erkrankungen. Bekannt ist es vornehmlich vom Gigantismus. Sie erkranken leicht an Lungenprozessen. Die Hauptkrankheit der an Gigantismus Leidenden ist die Akromegalie und ferner dystrophische Erscheinungen an den Gelenken.

Endlich muß aber noch auf die Bedeutung des psychischen Infantilismus als Konstitutionsanomalie hingewiesen werden. Er hat nicht die Bedeutung, die ihm *Freund* beilegt, daß der psychische Infantilismus zur Hebephrenie führt. Beide Formen haben nichts miteinander gemeinsam; wahrscheinlich erwächst das jugendliche Irresein auf dem Boden einer anderen Konstitutionsanomalie, der Spasmophilie. Der psychische Infantilismus neigt überhaupt nicht zu einer psychischen Erkrankung, doch sieht man häufiger bei ihm das Auftreten einer Epilepsie. Die Bedeutung des psychischen Infantilismus als Konstitutionsanomalie liegt einmal in dem großen Insuffizienzgefühl, das diesen Kranken anhaftet, dem Gefühl der Minderwertigkeit, dem Bewußtsein der Leistungsunfähigkeit und dem daraus entspringenden Gefühl der Unzufriedenheit mit sich und dem Leben, das die Kranken als depressiv erscheinen läßt. Neben dem Insuffizienzgefühl ist es die Suggestibilität, welche die psychische Persönlichkeit der Infantilen konstitutionell minderwertig erscheinen läßt. Sie unterliegen allen möglichen Einflüssen der Umwelt und geraten dadurch im Leben leicht aus dem Geleise, ebenso wie ihr kindlich naives Gebaren sie stets auf den untersten Sprossen der sozialen Stufenleiter hält.

A. Infantilismus auf der Grundlage einer Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion.

I. Dysthyreogener Infantilismus.

Ich setze diese Form des Infantilismus bei der Besprechung voran, weil sie die erste gewesen ist, die man beschrieben hat. Von ihr haben sich die übrigen Formen des Infantilismus allmählich abgelöst.

Man muß sich beim dysthyreogenen Infantilismus klar sein, daß das Krankheitsbild nicht identisch ist mit dem Myxödem, aber umgekehrt muß man sich auch klar machen, daß der Dysthyreoidismus keine reine Form des Infantilismus ist, u. zw. wegen des psychischen Verhaltens, das nicht infantil zu nennen ist, sondern leicht schwachsinnig. Der dysthyreogene Infantilismus stellt gewissermaßen eine Übergangsstufe dar zwischen Myxödem und Infantilismus, etwa eine forme fruste. Äußerlich haben diese Kranken ein infantiles Aussehen (s. Fig. 94). Ihre Wuchsform ist die des formalen Infantilismus. Sie erreichen ungefähr die Größe von 140 *cm*. Das ist wohl die

Größe, die alle Infantilen, die an einem formalen Infantilismus leiden, als äußerste Grenze erreichen. Der ganze Habitus der dysthyreogenen Infantilen entspricht ungefähr den Proportionen der Neugeborenen: ein verhältnismäßig großer Kopf, rundes, fleischiges Antlitz, wulstige Lippen, wenig ausgeprägte Nase. Auch der Rumpf ist wenig konfiguriert, hat mehr eine cylindrische Form und der Nabel steht tief. Die Entwicklung der Geschlechtsorgane bleibt aus, sie sind rudimentär. Aber alle diese Symptome erinnern schon nicht mehr an das normale neugeborene Kind, sondern sind pathologisch gesteigert. So rückt der Nabel bei diesen Menschen noch tiefer herab, nicht selten besteht eine Nabelhernie, die Haut und das Unterhautzellgewebe, das auf den ersten Anblick Ähnlichkeit mit dem des Kindes hat, ist nicht prall elastisch, sondern teigig und der Fingerdruck hinterläßt Dellen. Bei diesen Menschen ist der Stoffwechsel erheblich verlangsamt, auch der Gasstoffwechsel ist im Gegensatz zum Kinde vermindert. Der Puls ist langsam und klein, die Haut trocken und schuppend. Der Gesichtsausdruck ist ausgesprochen blöde, sie haben wie die Mongoloiden nicht selten einen Epikanthus, einen offenen Mund und daraus hervorquellende Zunge.

Fig. 94.



Dysthyreogener Infantilismus.

Psychisch charakterisiert man den Zustand, in dem sich diese Menschen befinden, als den einer andauernden Benommenheit. Sie sind schläfrig, teilnahmslos, schwerfällig, unaufmerksam, ihr Blick verrät die Teilnahmslosigkeit; die Empfindung, Apperzeption und Aktion ist verlangsamt. Schon in ihrer Art, zu gehen, drückt sich das aus: sie laufen nicht, sondern gehen langsam und schleichend, wie alte Männer, ermüden nach kurzer Zeit, wenn sie spazierengehen sollen, und beteiligen sich wegen ihrer Schwerfälligkeit und Ermüdbarkeit nicht an den Spielen anderer Kinder.

Hält man das alles zusammen, so kann man, wie ich oben schon sagte, hier eigentlich nicht von einem richtigen Infantilismus sprechen; nur zwei Charakteristica sind hier vorhanden: das fehlende Wachstum, das diesen Typus zu einem formalen Infantilismus macht, mit Erhaltenbleiben der kindlichen Form, und die mangelnde Ausbildung des Geschlechtsapparates. Dieser Dysgenitalismus ist als sekundär anzusehen, denn wir wissen, daß das Primäre bei dieser Erkrankung das Fehlen der Thyreoidea oder ihre mangelnde Funktion ist. Alle übrigen Symptome entsprechen aber durchaus nicht den Funktionsäußerungen, die wir beim normalen Kinde beobachten, ebensowenig wie zur Konfiguration des normalen Kindes der Epikanthus, das Herausquellen der Zunge aus dem Munde, der tiefstehende Nabel und der Nabelbruch gehören. Der Stoffwechsel ist erheblich herabgesetzt, auch die Funktion der Haut ist vermindert, und an Stelle des beschleunigten Pulses beim Kinde ist er hier verlangsamt. Daß das psychische Verhalten nicht dem des Kindes gleicht, braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden. Eigentlich fehlen hier alle

Momente des Infantilen, im Gegenteil könnte man hier von einem vorzeitigen Altern sprechen. Der kindlichen Körpergröße ist hier eine vorzeitige Senilität aufgesetzt.

Auf das Verhältnis der Schilddrüse zu den Keimdrüsen soll erst eingegangen werden, nachdem die übrigen Formen des Infantilismus besprochen sind, die auf einer Funktionsstörung der Drüsen mit innerer Sekretion beruhen.

II. Der hypophysäre Zwergwuchs.

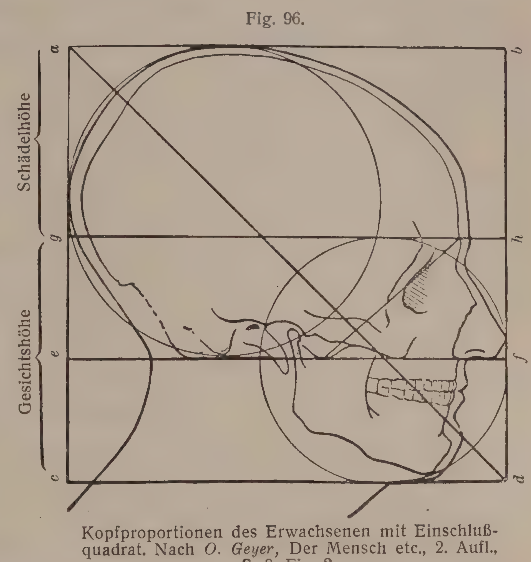
Der hypophysäre Zwergwuchs stellt die reinste Form des formalen Infantilismus dar. Sieht man diese Zwerge, so ähnelt einer dem andern. Auf den ersten Blick kann man sagen, daß der Patient, der vor einem steht, ein hypophysärer Zwerg ist; ja selbst bei den Vorführungen von Zwergen, die in den letzten Jahren so häufig stattfanden, ließ sich diese Form unter ihnen fast stets mit Leichtigkeit herausfinden. Die Zwerge dieser Art, die ich in den letzten Jahren untersuchen konnte, haben alle eine Größe erreicht, die zwischen 135 und 140 *cm* betrug. Es scheint aber nach den Angaben in der Literatur, daß auch Zwerge dieser Art mit kleinerer Statur beschrieben worden sind. Der Zwerg, den *Paltauf* beschreibt, hatte eine Körperlänge von 112 *cm*, der *Hüters* 106 *cm*, der von *Evans* 140 *cm*, von *Iutaka Kon* 147 *cm*, von *Burnier* 125 *cm* und der *Sprinzels* 106 *cm*; *Weygandt* beschreibt drei Brüder einer Familie von 93, 100 und 89·5 *cm*. Es ist aber bei diesen drei letztgenannten Zwergen nicht sicher, ob sie dieser Gruppe angehören, zumal sie auch schwachsinnig sind; endlich hat auch *Falta* in seinem Buch derartige Fälle beschrieben. Neben der Kleinheit der Statur fällt bei allen diesen Zwergen der außerordentlich kindliche Gesichtsausdruck auf. Sie haben ein Vollmondgesicht, dem keinerlei feste Züge anhaften, und blicken wie kleine Kinder in die Welt. Sehr selten findet man unter ihnen ein Gesicht, das etwas markanter ist und einige Züge von Energie und Willen verrät, wie der indische Zwerg (Fig. 95), den ich hier abbilde. Am Körper glich aber auch dieser allen anderen Zwergen. Sie zeichnen sich alle durch eine überaus große Fettsucht aus (Fig. 103, 104). Man findet bei ihnen in der Gegend der Mammae starke Fettwülste, die Hüften sind stark mit Fettpolstern belegt, der Bauch ist wie bei einem ganz kleinen Kinde geformt, der Nabel steht tief und auch der Mons Veneris gleicht in seinem Aussehen dem eines kleinen Kindes. Unter einer Falte, die ihn von der Bauchgegend abgrenzt, quillt er breit und fett hervor. Das Verhalten der äußeren Genitalien ist nicht stets das gleiche. Man findet bei einigen eine starke

Fig. 95.



Behaarung des Mons Veneris, während der größere Teil dieser Zwerge dort keine Haare zeigt. In den meisten Fällen ist der Penis und die Testikel schlecht entwickelt, in anderen Fällen aber haben die äußeren Genitalien ein normales Aussehen. Bei einer Zwergin, die ich mit Professor *Fränkel* zusammen sezieren konnte, hatten die äußeren Genitalien ein vollkommen kindliches Aussehen (die Zwergin war über 30 Jahre alt), die kleinen Labien fehlten und die großen Labien bestanden aus einem Fettwulst, dagegen fehlte bei ihr das Hymen. An den Oberschenkeln sieht man bei diesen Kranken wie bei den kleinen Kindern starke Fettwülste, so daß diese Zwerge, wenn sie ausgezogen vor dem Untersucher stehen, noch mehr den Eindruck bei dem Beschauer hervorrufen, als hätte er ein Kind in der ersten Periode der Fülle vor sich. Das Kindliche bei diesen Menschen wird noch dadurch verstärkt, daß sie keinerlei Bartentwicklung zeigen; sie haben einen ganz kindlichen Flaum im Gesicht und am Körper und bekommen auch unter der Achsel keine Behaarung. Dem größten Teil dieser Menschen fehlen also alle sekundären Geschlechtscharaktere, nur einem Teil kommt eine Behaarung in der Gegend des Mons Veneris zu.

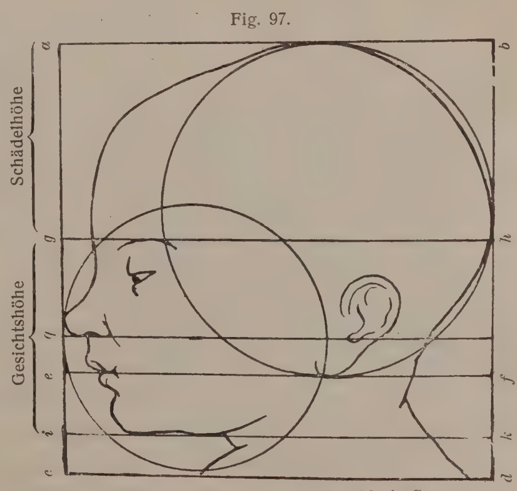
Fig. 96.



Kopfproportionen des Erwachsenen mit Einschlußquadrat. Nach *O. Geyer,* Der Mensch etc., 2. Aufl., S. 8, Fig. 2.

Auch die Hände und die Füße weisen durchaus kindlichen Charakter auf. Die Hände haben die Form und das Aussehen wie das ganz kleiner Kinder, eine Hand, die man als Patschhand bezeichnet, mit ihrer Fettentwicklung und den Grübchen darauf. Auch die Form der Finger hat noch das Unausgebildete und Unfertige der Kinderhand (s. Taf. XXI, Fig. 1, *a*).

Fig. 97.



Kopfproportionen des Kindes. Nach *Geyer.*

Das Kind ist dadurch ausgezeichnet, daß bei ihm der Kopf im Verhältnis zum übrigen Körper bei weitem zu groß ist, und ferner dadurch, daß der Oberkopf beim Neugeborenen viel stärker ausgebildet ist als der Unterkopf.

Es muß also, damit das Gesicht des Kindes sich zu dem des Erwachsenen ausbildet, das Gesicht verhältnismäßig mehr wachsen als der Schädel. *Meyer* gibt in seiner Arbeit über die Hypoplasie und den Infantilismus eine gute Beschreibung dieser Verhältnisse, die ich daher hierhersetze.

„An der Kopfbildung ist Verschiedenes zu beachten. Zum besseren Verständnis halte ich eine kurze Bemerkung über die Proportionen des Kopfes und seiner Teile sowie über ihre Änderung mit dem Wachstum für nötig.

Ich folge dabei hauptsächlich den Grundsätzen der Künstleranatomie und der Anthropologie. Nach diesen teilt man den Kopf ein in Schädel und Gesicht. Zum Gesicht rechnet man nicht mehr, wie Michel Angelo, Leonardo da Vinci u. s. w. es taten, auch das Stirnbein, sondern nur den Raum vom unteren Rande des Kinnes bis zum oberen Augenhöhlenrand, resp. bis zu den Augenbrauen. Was darüber liegt, wird als Schädel bezeichnet.

Tangenten an den prominentesten Punkten des Kopfes (Kinn, Nasenspitze, Scheitelhöhe, Hinterhaupt) bilden das sog. Einschlußquadrat (Fig. 96).

Ein Kreis, der in der Seitenansicht die Kinnhorizontale *c d*, die Augenbrauenhorizontale *g h* und die Nasenspitze berührt, ist der Gesichtskreis. Sein Mittelpunkt liegt auf dem Kreuzungspunkt zwischen der Diagonale *a d* und der Horizontalen durch die Nasenbasis *e f*.

Der sog. Schädelkreis berührt Scheitelhöhe, Hinterhaupt und Schädelgrund.

Die Altersunterschiede markieren sich in der Hauptsache in der Verschiebung des Verhältnisses zwischen Gesicht und Schädel.

Beim Erwachsenen liegen die Augenbrauen über der Mitte der Kopfhöhe, die Gesichtshöhe verhält sich zur Schädelhöhe wie 4: 3, d. h. das Gesicht ist länger als der Schädel.

Durch das starke Ausladen des Hinterhauptes und durch das Hinaufrücken des Schädelkreises, resp. der Schädelbasis bis zur Horizontalen durch die Nasenbasis bekommt der Kopf die Form eines Ovals, dessen Längsachse ungefähr in der Diagonale *a d* des Einschlußquadrates liegt.

Ganz andere Verhältnisse bestehen beim Neugeborenen (Fig. 97). Die Augenbrauen liegen auf der Mitte der Kopfhöhe. Gesichtshöhe und Schädelhöhe sind also gleich. Im Gegensatz zum Erwachsenen ist demnach der Schädel relativ größer als das Gesicht, das Gesicht tritt gegen den Schädel zurück. Das ist auch darin ausgedrückt, daß das Gesicht den Gesichtskreis in der Seitenansicht nicht ausfüllt: der Gesichtskreis überragt nach oben die Augenbrauenhorizontale *g h* und nach unten die Kinnhorizontale *i k*.

Um die ausgewachsene Form zu bekommen, muß das Gesicht verhältnismäßig mehr wachsen als der Schädel. Das sieht man im Profil z. B. daran, daß das Ohr beim Kinde nur wenig hinter der Mitte des Schädeltiefendurchmessers sitzt, während es durch das stärkere Gesichtswachstum beim Erwachsenen mehr nach hinten zu liegen kommt, so daß die hintere Schädelpartie kürzer ist (Fig. 98, 99).

Der Schädelkreis resp. der Schädelgrund ragt auf die Höhe des Mundschlitzes herab, also tiefer als beim Erwachsenen; dadurch erhält der Kopf

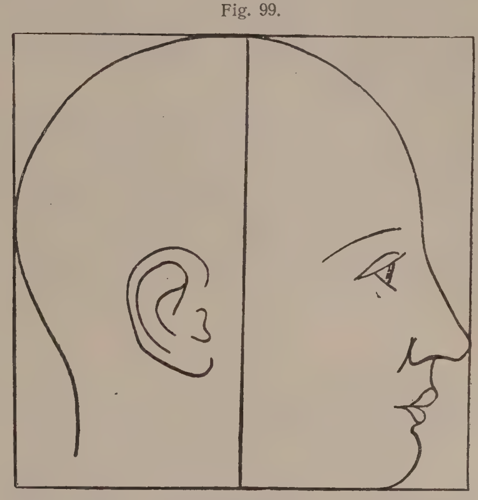
des Neugeborenen eine mehr kugelige Gestalt, die sich allmählich durch Höherrücken des Schädelgrundes bis zur Höhe der Nasenbasis zur normalen Form auswächst.

Fig. 98.



Lage des kindlichen Ohres wenig hinter der Mitte des Schädeltiefendurchmessers. Nach *Gottfried Schadow.* Poliklet, Berlin 1905, Tafel I.

Fig. 99.

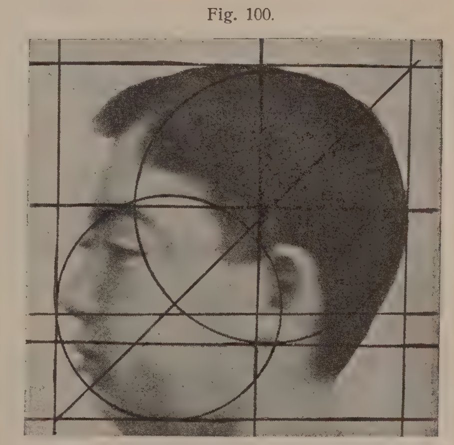


Lage des Ohres beim Erwachsenen, beträchtlich hinter der Mitte des Schädeltiefendurchmessers. Nach *Schadow.*

Das Gesicht selbst ist bis zum 6. Jahre breiter als lang. Die Gesichtslänge ist um weniges kleiner als der äußere Augenwinkelabstand. Diese Form des Gesichtes stellt eine niedrige Stufe der Gesichtsentwicklung dar. Mit dem fortschreitenden Wachstum erfährt der Abstand zwischen den äußeren Augenwinkeln einen nur geringen Zuwachs, woraus dann die längliche Gesichtsform des Erwachsenen resultiert."

Sieht man sich auf diese Verhältnisse hin das Gesicht eines Zwerges (Fig. 100), das ich hier abbilde und der 20 Jahre alt ist, an, so erkennt man, daß das Gesicht in seinen Proportionen nicht ganz denen des kleinen Kindes entspricht, aber auch nicht dem des Erwachsenen. Der ganze Kopf nimmt eine Mittelstellung ein. Der Kopf hat nicht wie beim Erwachsenen die Form eines Ovals, sondern nähert sich vielmehr der eines Kreises. Wie man auf dem Röntgenbild erkennen kann, geht die Linie, die man von der Schädelbasis aus ziehen kann, nicht an der Nasenbasis vorbei, sondern berührt den unteren Rand der Oberlippe. Sie liegt also der Linie beim Kinde, die von der Schädelbasis durch den Mundschlitz führt, näher als der beim Erwachsenen, die von

Fig. 100.



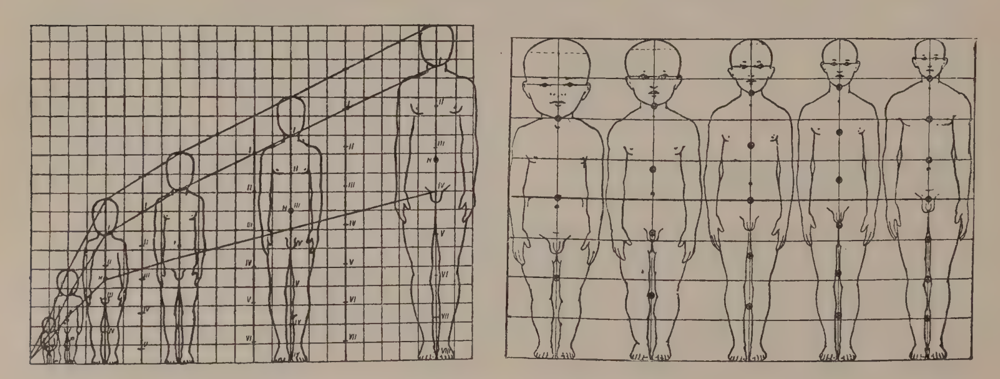
Gesicht des Zwerges von Fig. 103, das die Kopfproportionen des Kindes aufweist (cf. Fig. 97).

der Schädelbasis durch die Nasenbasis verläuft. Ebenso findet sich bei diesem Zwerg der Schädeltiefendurchmesser dem Ohr noch außerordentlich nahe, während er beim Erwachsenen viel mehr nach vorn zu liegen kommt. Endlich ragt auch der Gesichtskreis ebenso wie beim Kinde bei diesem Zwerg über die Augenbrauen hinaus, während er beim Erwachsenen durch die Augenbrauen hindurchgeht.

Es behält also die gesamte Konfiguration des Schädels durchaus etwas Kindliches, so daß der kindliche Eindruck, den diese Kranken hervorrufen, nicht allein durch die Bartlosigkeit und durch die starke Fettansammlung im Gesicht hervorgerufen wird, sondern durch die ganze Schädelform. Dieser kindliche Eindruck wird noch dadurch verstärkt, daß auch die Kopfhöhe im Verhältnis zum Körper größer ist als beim Erwachsenen. *Stratz* gibt an, daß



Fig. 101. Fig. 102.



Wachstumsproportionen nach *Stratz*.

der gesamte Körper des Erwachsenen 8 Kopfhöhen mißt (Fig. 101, 102). Vergleicht man damit die Verhältnisse bei den Zwergen, die ich hier abbilde, so ergeben sich Verhältnisse, wie sie sich bei Kindern von 14, 6 und 5 Jahren finden. Bei dem indischen Zwerg beträgt die Körperlänge 7 Kopfhöhen, bei dem zweiten Zwerg 6 und bei einem dritten Zwerg sogar nur 5 Kopfhöhen. Bei diesem letzteren Zwerg tritt das Überwiegen der Größe des Kopfes gegenüber dem Rumpf besonders stark hervor, wenn man berücksichtigt, daß er eine Körpergröße von 135 *cm* hat, also ungefähr die Größe eines 11jährigen Knaben, während er zur Zeit der Untersuchung 19 Jahre alt war (Fig. 103, 104).

Auf Grund aller dieser Momente ist man berechtigt, davon zu sprechen, daß man bei diesen hypophysären Zwergen nicht nur der Körpergröße wegen von einem formalen Infantilismus sprechen kann, sondern auch deswegen, weil die gesamte Konfiguration und die Proportionen der einzelnen Körperteile untereinander sich dem frühesten Kindesalter nähern. Schließlich findet man noch im Röntgenbilde ein Offenbleiben der Epiphysenfugen, so daß die Hände und Arme nicht nur äußerlich den Eindruck der Kinderhand gewähren, sondern auch tatsächlich dieser gleichen.



Fig. 1.



b *a*

a Hand des Zwerges von Fig. 103, welche ebenso wie *b* den kindlichen Charakter deutlich zeigt.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

Fig. 2.



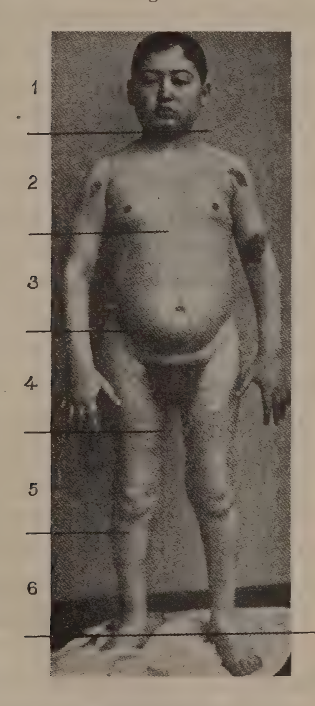
c

c Röntgenbild der Hand des Zwerges von Fig. 104; *b* wie gleichen mit ihren offenen Epiphysenfugen, der breiten Hand und der Form der Finger der Hand des Kindes.



In bezug auf die inneren Organe ist wenig zu sagen; mit Ausnahme der Geschlechtsdrüsen zeigen die inneren Organe keine wesentlichen Veränderungen. In einer großen Anzahl der Fälle sind die Geschlechtsdrüsen nicht entwickelt, andere Male aber funktionieren sie vollkommen gut. Der indische Zwerg, von dem ich schon mehrfach redete, war sexuell außerordentlich lebhaft veranlagt. Die beiden anderen Zwerge hatten kindliche Hoden und keinerlei sexuelle Empfindungen. Eine Zwergin, bei der die Ovarien untersucht werden konnten, zeigte vollentwickelte Eierstöcke, die keinerlei Unterschiede gegenüber denen einer erwachsenen Frau aufwiesen. Auch *Weygandt* weist darauf hin, daß Zwerge dieser Gruppe eine sexuelle Erregbarkeit aufweisen.

Fig. 103.



Hypophysärer Zwerg, 20 Jahre alt, 6 Kopflängen groß.

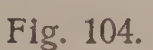


Fig. 104.



Hypophysärer Zwerg, 19 Jahre alt, 5 Kopflängen groß.

Eine wesentliche Veränderung findet sich aber bei vielen Zwergen an der Hypophyse. Der erste Fall, der in dieser Hinsicht untersucht worden ist, stammt von *Benda*. Er stellte bei einem Zwerg fest, daß bei ihm statt der Hypophyse ein Teratom vorlag. Seitdem hat man mehrmals Geschwülste der Hypophyse bei Zwergen feststellen können. Die von mir und *Fränkel* sezierte

Zwergin zeigte einen sehr auffälligen Befund: statt der Hypophyse fand sich ein Gewebsstrang, welcher keinerlei Reste der Hypophyse mehr aufwies und der sich von der Basis des Gehirns herabzog bis zum Rachendach durch den Canalis cranio-pharyngeus, der offen geblieben war und jenen Gewebsstrang enthielt. An der Basis cranii, am Grunde der Sella turcica, war ein Loch vorhanden, das einen Zeigefinger aufnehmen konnte.

In anderen Fällen kann man bei diesen Patienten einen Hydrocephalus nachweisen. Bei der Lumbalpunktion vermag man große Mengen Liquor zu gewinnen, die unter starkem Druck stehen. Der Liquor war in den Fällen, die ich untersuchen konnte, zellarm; in dem einen Fall bestand eine hereditäre Lues.

Die Fälle, bei denen sich ein Hydrocephalus nachweisen läßt, ähneln in diesem Punkt den Fällen, die *Fröhlich* und *Neurath* als Fettkinder beschrieben haben und die als Dystrophia adiposo-genitalis in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit der Autoren auf sich gelenkt haben. Die Häufigkeit des Hydrocephalus bei der Dystrophia adiposo-genitalis ist vielfach betont worden, so von *Marinesco* und *Goldstein*, von *K. Goldstein*, *Siefert*, *Bonhoeffer*, *Weygandt* und *Jacksch*. Der Unterschied, der zwischen dem hypophysären Zwergwuchs und den Fällen von kindlicher Dystrophia adiposo-genitalis besteht, ist in der frühzeitigen Wachstumshemmung zu suchen und dem damit verbundenen Erhaltenbleiben der kindlichen Form. Außerdem fehlen dem hypophysären Zwergwuchs alle Hirndruckerscheinungen, wie sie sich meistens bei der kindlichen Dystrophia adiposo-genitalis vorfinden: Kopfschmerzen, Erbrechen, Opticusatrophie oder Stauungspapille und epileptische Anfälle. Gemeinsam ist diesen beiden Krankheiten die starke Fettentwicklung und die Hypoplasie der Genitalien. Wahrscheinlich ist der Unterschied zwischen diesen beiden Krankheiten, soweit sie beide auf einem Hydrocephalus beruhen, nur ein gradueller. Voraussichtlich ist die Ausbildung des hypophysären Zwergwuchses davon abhängig, wann der Hydrocephalus zur Entwicklung kommt. Handelt es sich um einen angeborenen Hydrocephalus, der die Hypophyse von Jugend auf in ihrer Funktionsfähigkeit hindert, so werden wir Wachstumshemmungen erhalten und damit das Bild des hypophysären Zwergwuchses. Bildet sich aber ein Hydrocephalus erst später aus oder nimmt er erst später solche Dimensionen an, daß er die Funktionen der Hypophyse hindert, so erhalten wir als Krankheitsbild die Dystrophia adiposo-genitalis.

Von größerem Interesse sind die Fälle, bei denen statt der Hypophyse sich eine vollkommen artfremde Geschwulst oder, wie in unserem Fall, ein Gewebsstrang, der keinerlei Reste der Hypophyse enthielt, vorfand. In dem Kapitel über die Akromegalie habe ich auf das Verhältnis hingewiesen, das zwischen Wachstum und Hypophysentätigkeit besteht. Hauptsächlich die Untersuchungen von *Cushing* und seinen Schülern und anderen haben gezeigt, daß durch Entfernung des größten Teils der Hypophyse bei jungen Tieren ein Zwergwuchs mit außerordentlicher Fettentwicklung hervorgerufen wird. Die Fälle von menschlichem Zwergwuchs, bei denen die Hypophyse vollkommen fehlte, zeigen die Richtigkeit dieser Experimente. Es geht daraus mit Deutlichkeit hervor,

welchen großen Einfluß die Hypophyse auf das Wachstum ausübt. Es werfen diese Fälle aber auf die ganzen Wachstumserscheinungen ein sehr helles Licht. Es scheint so, als wenn die Hypophyse den Hauptreiz für das normale Wachstum beim Kinde abgibt. Beim Fehlen dieser Reize von seiten der Hypophyse erreicht der Körper eine gewisse Größe, die bei den meisten dieser Zwerge zwischen 130 und 140 *cm* liegt. Man könnte also annehmen, daß die Wachstumstendenz der Zellen selbst bis zu dieser Größe anhält, das weitere Wachstum aber nur dann möglich ist, wenn die Reizstoffe der Hypophyse wirksam sind. Man darf aber das Erreichen der Körpergröße nicht ausschließlich auf die den Zellen innewohnende Wachstumstendenz schieben, wenigstens muß man daran denken, daß auch von seiten der Thyreoidea und der Thymus derartige Reize ausgehen. Allerdings werden wir nachher Fälle von Infantilismus kennen lernen mit pluriglandulärer Erkrankung, bei denen ebenfalls eine Körpergröße von mindestens 120 *cm* erreicht wurde. Wir haben im Anfang darauf hingewiesen, daß das Wachstum unter der Erhaltung der Korrelationen vor sich geht, und es ließ sich gerade an diesem hypophysären Zwergwuchs zeigen, daß hier die Wachstumsstörung unter der Erhaltung der formalen Korrelationen abläuft. Dagegen könnte man von einer substantiellen Störung der Korrelationen sprechen. Das Material, das zum Wachstum verwendet wird, wird hier in Form von Fett angehäuft. Es erinnert das insofern an das normale Wachstum, als ja bekanntlich vier Perioden beim Wachstum unterschieden werden: die erste und dritte als die Perioden der Fülle, die zweite und vierte als die der Streckung. Bei diesen Zwergen ist die Periode der Fülle festgehalten und das in dieser Zeit aufgehäufte Material kann nicht zum weiteren Wachstum in den späteren Perioden verwendet werden.

Auf den psychischen Infantilismus, der bei diesen Zwergen sich meistens in sehr ausgesprochener Form vorfindet, will ich hier nicht eingehen. Ich will am Ende des Kapitels den psychischen Infantilismus im ganzen besprechen.

Über das Schicksal dieser Zwerge ist wenig bekannt; sie scheinen im allgemeinen im Alter von 35—45 Jahren zu grunde zu gehen. Vor allen Dingen bildet sich bei ihnen zu dieser Zeit ein sehr greisenhaftes Aussehen heraus, das sich besonders durch die Art der Haut, Farbe, Runzligkeit und Fehlen des Turgors auszeichnet. Bei den Eunuchoiden werden wir auf dieses Geroderma noch zurückkommen. Bei den Zwergen wird der Eindruck der Greisenhaftigkeit noch durch den Kontrast, der zwischen Körperform und Gesichtsausdruck besteht, verstärkt.

III. Dysgenitalismus.

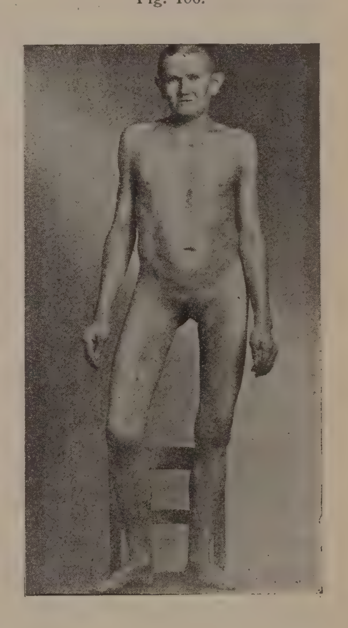
Für diese Krankheit sind die verschiedensten Namen geprägt worden. Sie wird als Eunuchoidismus bezeichnet, ein Name, der außerordentlich schlecht klingt — dies ist auch der Grund, weswegen ich ihn vermieden habe — ferner als Infantilisme avec gigantisme, dystrophia adiposo-genitalis, obesité genitale, geroderma genito-dystrophico. Dagegen bezeichnet man das einzelne Individuum am besten als Eunuchoiden. Ich habe in meiner ersten Arbeit über den

Infantilismus diese Eunuchoiden als die reinste Form des Infantilismus angesprochen, und möchte heute hinzufügen, als die reinste Form des materiellen Infantilismus, bei dem die kindliche Eigenart des Wachsens über die Zeit hinaus bestehen bleibt, in der der gewöhnliche Mensch wächst. Es bleibt ferner bei diesen Menschen die Entwicklung der Genitaldrüsen aus und schließlich bleibt ihre Psyche infantil. Ich muß auch heute noch, trotzdem sich *Falta* gegen meine Begriffsbestimmung wendet, dabei bleiben, daß die Eunuchoiden typisch Infantile sind, und daß neben den körperlichen Zeichen des Infantilismus vor allen Dingen auch das psychische Verhalten dieser Kranken dafür spricht, sie in diese Gruppe einzufügen. *Falta* bestreitet auch, daß die Psyche dieser Kranken infantil ist; er hält sie zwar für verändert, ohne daß er dafür eine genügende Beschreibung ihres psychischen Zustandes gibt, hält diesen Zustand jedoch nicht für infantil. Ich stehe aber mit dieser meiner Ansicht nicht allein, denn auch die Franzosen, voran *Brissaud* und *Meige*, betonen, daß die Riesen in ihrem psychischen Verhalten infantil seien. Ich habe mich auch nie gegen die Abgrenzung des Dysgenitalismus oder, um mich des schlecht klingenden Wortes Eunuchoidismus zu bedienen, gewehrt, sondern habe ihn nur als eine gesonderte Form des Infantilismus angesehen. Nach *Tandler* und *Groß* lassen sich zwei verschiedene Formen des Dysgenitalismus unterscheiden. Die erste Form ist der Gigantismus, die zweite der Fettwuchs. Beide Formen stellen gewisse Typen dar, die man auch bei den Eunuchen selbst findet, ebenso bei den Skopzen, einer Sekte, die sich auf Grund ihrer religiösen Vorschriften kastrieren läßt. Die erste Form dieser Gruppe, den Gigantismus, habe ich mit der Akromegalie zusammen beschrieben, weil diese Riesen später akromegal werden. In systematischer Hinsicht müßte die Besprechung dieser Krankheitsform hier ihren Platz finden.

Fig. 105.



Fig. 106.



Der Fettwuchs stellt die zweite Form des Dysgenitalismus dar, die *Tandler* und *Groß* genauer beschrieben haben. Diese Form ist vielfach unter dem Titel eines Feminismus geschildert worden. Auch mancher Hermaphrodit gehört wahrscheinlich in diese Gruppe hinein. Ich war auch früher der Ansicht, daß Eunuchoide nicht sehr häufig vorkommen. Die sehr genauen Musterungen der männlichen Jugend während des Krieges scheinen aber zu zeigen, daß verhältnismäßig mehr Individuen, als ich angenommen habe, diese Mißbildung aufweisen.

Fig. 107.



DieEunuchoiden sind nun dadurch charakterisiert, daß sie in ihrem Wachstum verhältnismäßig hochwüchsig sind (Fig. 105, 106, 107). Die Extremitäten sind bei weitem länger als beim normalen Menschen, die Epiphysenfugen bleiben außerordentlich lange offen, und man beobachtet bei diesen Menschen am Körper eine abnorme Fettentwicklung. Dieses Fett ist nicht gleichmäßig verteilt, sondern bevorzugt gewisse Partien. Die Lokalisation des Fettansatzes ist charakteristisch, sie gleicht der des hypophysären Zwergwuchses. Man sieht Fettwülste an den oberen Augenlidern, vornehmlich aber an den Mammae; hier kann sich der Fettansatz so stark ausbilden, daß man den Eindruck einer weiblichen Brust hat. Eine starke Fettansammlung läßt sich bei den meisten auch an den Hüften feststellen. Durch diese Fettanhäufung wird der Eindruck des weiblichen Charakters noch verstärkt, ebenso wie durch die Fettbildung an den Nates, so daß es nicht verwunderlich erscheint, wenn diese Krankheit mit dem Namen Feminismus bezeichnet ist. Dazu kommt dann noch bei den älteren Individuen die hohe Stimme, das bartlose Gesicht, so daß man wirklich derartige Männer,wenn sie in Frauenkleidung gesteckt sind, als alte Frauen ansehen kann. Weiter findet sich auch noch eine Fettanhäufung an der unteren Bauchregion, im ganzen ähnelt die Konfiguration des Bauches mit seinem tiefstehenden Nabel der des Kindes. Ebenso ist das Aussehen des Mons Veneris mit seiner starken Fettentwicklung durchaus infantil, er gleicht dem des kleinen Kindes in seiner Breite und Wulstigkeit; der Eindruck wird noch dadurch verstärkt, daß aus ihm nur ein kleiner unscheinbarer Penis hervorragt.

Die Aplasie der äußeren und inneren Genitalien muß als das hervorstechendste Symptom bei diesen Kranken angesehen werden (Fig. 108). Man sieht, daß das Scrotum schlecht ausgebildet ist, es finden sich kaum angedeutete Hoden,

etwa nur kirschkerngroße, oder aber sie sind überhaupt nicht zu fühlen, auch nicht im Leistenkanal, so daß man annehmen muß, daß sie vollkommen fehlen. Die beigegebenen Abbildungen zeigen solche Scrota. Das Scrotum sieht wie das eines Kindes aus, oder ähnelt noch mehr dem äußeren Genitale einer Frau. Der Penis ist ganz klein, er hat kaum die Größe eines Zentimeters. In anderen Fällen kann er allerdings etwas größer werden. Sieht man diese ganze Partie sich an, so kann man allerdings den Eindruck gewinnen, als ob es sich um einen Hermaphroditismus handelt, daher werden solche Fälle nicht zu selten als Hermaphroditen diagnostiziert. Der Mons Veneris ist unbehaart und sehr stark mit Fett belagert, so daß die ganze Partie den Eindruck macht, wie der Mons Veneris eines kleinen Kindes. Die Prostata ist kaum zu fühlen oder ganz klein. *Tandler* und *Groß* haben Hoden und Nebenhoden von einem solchen Kranken makroskopisch und mikroskopisch genauer untersuchen können; sie finden, daß der Hoden auffällig gering entwickelt ist. Er mißt 13 *mm* in seiner ganzen Ausdehnung, während er zusammen mit dem Nebenhoden gemessen 27 *mm* Längendurchmesser hat. Dementsprechend ist die Epididymis ganz unverhältnismäßig stark entwickelt im Vergleich mit dem minimalen Hoden. Am Vas deferens fehlt die ampulläre Erweiterung, die Samenbläschen sind klein, wenig verzweigt. Die Prostata ist rudimentär und gegen die Nachbarschaft wenig deutlich abgesetzt. Der Penis ist klein, die Urethra mißt im ganzen 11·5 *cm*, die Corpora cavernosa penis sind eher klein, das Corpus cavernosum urethrae dagegen besser entwickelt.

Fig. 108.

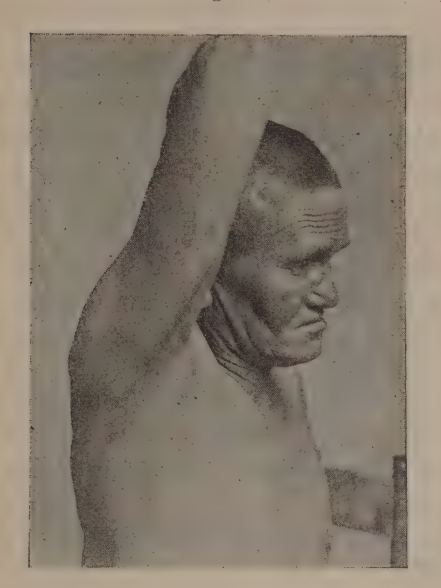


Äußere Genitalien bei dem Eunuchoiden von Fig. 106.

Die mikroskopische Untersuchung des Genitales ergibt folgendes: Der Hoden: Die Tunica albuginea des Hodens ist sehr dick, die spärlichen Hodenkanälchen zeigen ein vielgestaltiges Bild insofern, als sich bei der Durchmusterung der Schnitte fast alle Stadien der mangelhaften Ausbildung derselben nachweisen lassen. Nirgends zeigt sich eine Differenzierung der Zellen, die Kanälchen gleichen bis zu einem gewissen Grade den Hodenkanälchen von Kindern. An den noch am besten entwickelten Kanälchen sieht man eine dicke, ringförmige, hyalin aussehende Tunica propria.

Das zwischen den Hodenkanälchen befindliche Gewebe ist verhältnismäßig reich an elastischen Fasern, lockerem Bindegewebe und zeigt einzelne Zellverbände, deren Zellen in Form und Größe und der Art ihres Verbandes den Zwischenzellen gleichen. Von normalen Zwischenzellen unterscheiden sie sich durch ihre auffällig geringe Färbbarkeit, durch ihre Armut an Protoplasma, durch ihr mehr hyalines Aussehen. Wieviel von diesen Abweichungen, von den normalen Zwischenzellen als durch die nicht einwandfreie Konservierung bedingt zu betrachten ist, läßt sich nicht bemessen. Die Blutgefäße sind zahlreich und dickwandig. Die Nebenhoden sind im ganzen auch

Fig. 109.



Fehlen der Achselhaare.

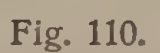
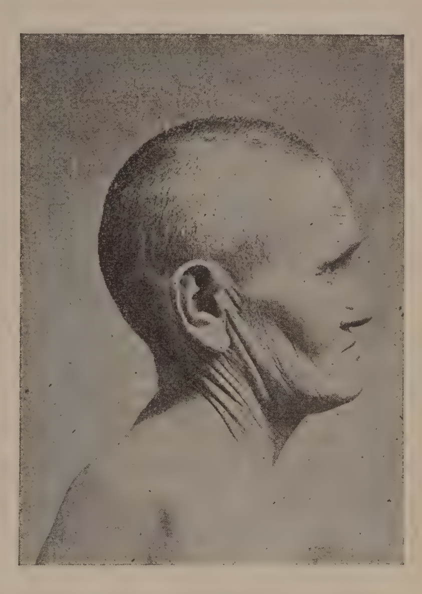


Fig. 110.



Geroderma.

in ihrem mikroskopischen Bilde den normalen Verhältnissen ähnlicher als den Hoden. Schon das makroskopische Bild hat die gleichen Verhältnisse gezeigt.

Die Prostata ähnelt der seinerzeit von *Tandler* und *Groß* beim Eunuchen beschriebenen fast vollständig. Auch hier fällt zunächst die Armut an Drüsen auf, wenn sie auch hier keine so hochgradige ist wie beim Eunuchen. Die einzelnen Drüsenquerschnitte sind unverhältnismäßig weit, von einem zweiteiligen, relativ hohen Epithel ausgekleidet. Nur an wenigen Stellen sieht man lebhafte, Eosin annehmende, schollige, vielfach auch konzentrierte Schichtungen aufweisende Sekretballen. Das bindegewebige muskuläre Stroma der Vorsteherdrüse ist verhältnismäßig gut entwickelt. Der Querschnitt der beiden Ductus ejaculatorii innerhalb der Drüse zeigt ein relativ weites Lumen, das von einem niedrigen Epithelsaum ausgekleidet ist und von scholligen, keinerlei Struktur aufweisenden, stark eosingefärbten Massen erfüllt ist.

Als Folge der mangelnden Entwicklung der Keimdrüsen findet sich auch ein Fehlen der sekundären Geschlechtscharaktere (Fig. 109). Bei den männlichen Eunuchoiden tritt ein Bart nicht auf, ebenso fehlt bei allen Eunuchoiden die Behaarung in den Achselhöhlen und am Mons Veneris. Infolge dieses Mangels macht der stark fettwulstige Mons Veneris noch mehr den infantilen Eindruck. Die Stimme bleibt kindlich, diese Menschen sprechen stets im Diskant. Es ist dies die Folge davon, daß der Kehlkopf auf einer kindlichen niederen Stufe bleibt, klein, knorpelig und weich ist. In dem einen von mir beobachteten Fall von Fettwuchs stellte Sanitätsrat Dr. *Gräffner* fest, daß die Stimmbänder etwas kurz sind und die Adduction mangelhaft. Wie bei den Kastraten bleibt der Kehlkopf bis in das späte Alter knorpelig. Zu den weiteren infantilen Zügen bei den Eunuchoiden ist auch die Form des Beckens zu zählen. Das Becken ähnelt, wie *Tandler* und *Groß* feststellten, dem des Kastraten und dieses trägt die Charaktere eines Kinderbeckens, bei dem der Einfluß der Geschlechtsdrüsen noch nicht oder doch noch nicht genügend zur Einwirkung gelangt ist. Ebenso finden sich am Schädel die Zeichen der Unreife des Organismus, vor allen Dingen kommt es zu einer ziemlich starken Ausbildung des Arcus superciliaris. Die Augenbrauen sind nicht entwickelt, es fehlen im späteren Mannesalter die Borstenhaare.

Die Hautfarbe des Gesichtes ist bei jugendlichen Individuen auffallend zart und blaß, aber bald entwickelt sich eine fahle, gelbe Gesichtsfarbe und die Haut bekommt zahlreiche Runzeln und Risse, so daß das Gesicht sehr bald einen greisenhaften Eindruck macht, infolgedessen hat man auch das ganze Leiden als Geroderma bezeichnet (Fig. 110). Die Haut am Körper ist durch das untergelagerte Fett dünn und zart; auch bei älteren Individuen findet man am Körper keinerlei Behaarung, wie man sie sonst bei älteren Männern gewöhnlich konstatieren kann. Bei den hypophysären Zwergen tritt ebenfalls sehr frühzeitig diese greisenhafte Haut im Gesicht auf.

Ebenso wie beim Gigantismus läßt sich auch beim eunuchoiden Fettwuchs eine Disproportionalität zwischen Rumpf und Extremitäten erkennen. Es ist eine Verlängerung der unteren Extremitäten im Vergleich zu der Rumpflänge vorhanden. Einer meiner Kranken war 1·55 *m* groß, die unteren Extremitäten hatten aber allein eine Länge von 1·05 *m*. Und bei dieser Länge muß man noch berücksichtigen, daß ein beiderseitiges Genu valgum bestand, das also die Länge der unteren Extremitäten erheblich beeinträchtige. Auch die Spannweite der Arme ist bei weitem größer als beim normalen Menschen. Das Genu valgum findet sich sowohl beim Gigantismus, wie beim eunuchoiden Fettwuchs. Was nun die Drüsen mit innerer Sekretion anbetrifft, so findet man bei den Eunuchoiden außer an den Keimdrüsen keine erheblichen Störungen an den übrigen Drüsen. Nur dem ganzen infantilen Charakter der Eunuchoiden entsprechend ist die Thymusdrüse länger persistent bei ihnen als beim normalen Menschen. Wenigstens konnten *Tandler* und *Groß* am Röntgenbild einen der Thymus entsprechenden Schatten nachweisen. Die Thyreoidea dagegen ist nicht vergrößert. Für gewöhnlich kann man sie sogar kaum tasten.

Auch die Hypophyse ist in den meisten Fällen nicht vergrößert. Weder haben *Tandler* und *Groß* bei ihren zahlreichen Beobachtungen, noch *Wolf* oder *Peritz* eine Erweiterung der Sattelgrube gesehen.

Das psychische Verhalten dieser Menschen ist typisch infantil. Diese Menschen sind nicht schwachsinnig, sondern nur unselbständig, ängstlich; ohne den Trieb, vorwärts zu kommen, bleiben sie ihr Leben lang auf der Stelle, auf die sie in ihrer Jugend einmal gestellt worden sind. Auch eine lebhafte Phantasietätigkeit macht sich in manchen Fällen geltend. Auf den psychischen Infantilismus soll später im Zusammenhang eingegangen werden. Hier wollte ich nur, um bei den Eunuchoiden den gesamten infantilen Charakter zu zeigen, auf dieses Symptom hinweisen.

Auch eine Epilepsie kann bei diesen Kranken beobachtet werden. Damit nähert er sich dem Typus, den *Fröhlich* beschrieben hat, bei dem sich Epilepsie mit übergroßer Fettentwicklung verbindet. Es sind auch Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel angestellt worden, u. zw. in einem Fall von *Pfeiffer* und im anderen von *Leo Zuntz.* Die Werte für den O_2-Verbrauch waren vollkommen normal. Dagegen haben neuerdings *Löwy* und *Kaminer* in einem Fall von traumatischen Eunuchoidismus eine Herabsetzung des Grundumsatzes festgestellt und zeigen können, daß durch Einnahme von Ovarialextrakt der Grundumsatz gesteigert wurde.

Die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate scheint erhöht zu sein, denn sowohl *Falta* wie auch ich haben bei Verabreichung von 200 *g* Dextrose keine Zuckerausscheidung gefunden. *Guggenheimer* beschreibt einen Fall von Eunuchoidismus mit Diabetes kombiniert.

Guggenheimer fand bei seinen Fällen eine Vermehrung von mononucleären Zellen.

Fassen wir noch einmal all die Züge zusammen, die den Eunuchoidismus als Infantilismus charakterisieren (ich spreche nicht vom Späteunuchoidismus hier, der hier gar nicht in Betracht kommt und besser als pluriglanduläre Erkrankung bezeichnet wird), so finden wir bei ihm:

1. Eine mangelnde Entwicklung der Keimdrüsen,
2. das Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale,
3. das Offenbleiben der Epiphysenfugen,
4. ein infantiles Becken,
5. einen knorpeligen, weichen, infantilen Kehlkopf,
6. eine abnorme Fettentwicklung, wie man sie bei Kindern in Zeiten der Fülle feststellen kann,
7. ein über die Norm andauerndes Wachstum, das sich durch die übermäßige Länge der Gliedmaßen gegenüber dem Rumpf kennzeichnet,
8. eine Persistenz der Thymusdrüse,
9. einen psychischen Infantilismus.

Ich habe alle diese Merkmale untereinandergestellt, um zu zeigen, wie viele Züge sich bei dem Eunuchoiden antreffen, die dem kindlichen Alter eigen sind. Es scheint mir daher durchaus berechtigt, wenn wir den Eunuchoidismus

als eine ausgesprochene Form des Infantilismus bezeichnen. *Biedl* spricht hier von einer Unreife des Organismus. Aber welches ist der Unterschied zwischen der Unreife des Organismus und der Hemmungsbildung, bei der der Körper auf einer kindlichen Stufe stehen bleibt, denn schließlich ist ja die Kindheit der Zustand der Unreife, der durch den Einfluß des Eintrittes der Keimdrüsenfunktion beendet wird und der Reife Platz macht. Also ist die Feststellung der Unreife des Körpers nicht als ein Argument anzusehen, das den Eunuchoidismus als Gruppe aus der Klasse des Infantilismus ausschließt. Man muß sich doch klarmachen, was wir unter dem Begriff Infantilismus zu verstehen haben. Ebenso wie wir unter dem Begriff Meningismus einen Zustand verstehen, der der Meningitis ähnliche Züge hat, und unter dem Eunuchoidismus einen solchen, bei dem die davon Betroffenen den Eunuchen ähnlich sind, so erfassen wir unter dem Begriff Infantilismus einen solchen Zustand, bei dem die davon Befallenen Züge der Kindheit tragen. Wir können also nicht erwarten, daß in jedem Fall die betreffende Form von Infantilismus ein Abklatsch vom Kinde ist. Wir werden mehr oder weniger Züge aus der Kindheit antreffen. Wie wir sahen, ist die Zahl der kindlichen Züge beim Dysgenitalismus eine recht stattliche. Natürlich mischen sich mit den infantilen Symptomen auch solche, die einem späteren Alter zukommen. Ein ganz allgemeines derartiges Symptom ist das Geroderma, das sich sowohl bei den hypophysären Zwergen wie bei den Eunuchoiden findet. Auch die Herabsetzung des Grundumsatzes des respiratorischen Stoffwechsels entspricht nicht dem der Kindheit. Das Kind hat aber einen erhöhten respiratorischen Stoffwechsel, weil es wächst. Untersucht man nun einen hypophysären Zwerg, der nicht wächst, weil die Reize zum Wachstum fehlen, oder einen Eunuchoiden nach dem 30. Lebensjahr, wo er auch zu wachsen aufgehört hat, so wird man bei ihm natürlich nicht erwarten können, daß er noch den respiratorischen Stoffwechsel des wachsenden Kindes aufweist. Aus den Versuchen von *Kaminer* und *Löwy* bei einem traumatischen Eunuchoiden ersieht man aber des weiteren, daß durch Verfütterung von Eierstocksubstanz eine Steigerung des Grundumsatzes eintritt. Man wird also bei den dysgenitalen Infantilen die Herabsetzung des respiratorischen Stoffwechsels auch darauf zurückzuführen haben, daß ihnen die Keimdrüsenfunktion fehlt.

Der Mangel der Keimdrüsenfunktion ist meines Erachtens das Hauptmoment, welches bei den bis jetzt uns beschäftigenden Formen den Ausschlag gibt. Der Unterschied zwischen dem hypophysären Zwergwuchs und dem Eunuchoidismus ist nur der, daß bei dem ersteren der Dysgenitalismus sekundär ist, bei letzterem aber primär. Bei dem hypophysären Zwergwuchs ist primär die Hypophyse erkrankt. Ich habe in dem Kapitel über Akromegalie des genaueren über die Physiologie der Hypophyse gesprochen, und daß die Hypophyse einen Ausschlag gebenden Faktor für das Wachstum darstellt. Es muß aber hier im Zusammenhang noch besonders auf die Wechselwirkungen hingewiesen werden, die zwischen Hypophyse und Keimdrüse bestehen. Diese Beeinflussung der Keimdrüsenfunktion auf die Hypophyse und umgekehrt ist außerordentlich

kompliziert. Ich möchte einmal die nackten Tatsachen hier gegenüberstellen. Wir wissen 1. daß das Adenom der Hypophyse, welches mit einer Hypersekretion des Vorderlappens verbunden ist, aber auch, daß andere Geschwülste des Vorderlappens, wie der von *Pick* beschriebene Tumor, der wesentlich aus den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens bestand, zu einer Atrophie der Keimdrüsen und zum Sistieren ihrer Funktion führen können. Auf der anderen Seite hat nun die Operation und die Entfernung des Hypophysentumors gezeigt, daß auch bei nur teilweiser Exstirpation des Vorderlappentumors die Keimdrüsen wieder regelrecht ihre Tätigkeit aufnehmen können. Hier zeigt sich also, daß eine Vergrößerung des Vorderlappens zu einer Störung der Keimdrüsenfunktion führt; 2. ist zuerst von *Erdheim* und *Stumme* festgestellt worden, daß bei Schwangeren eine Vergrößerung der Hypophyse auftritt, die zurückzuführen ist auf eine Vermehrung der Hauptzellen, die sich in sog. Schwangerschaftszellen umbilden. Dann haben auch *Fischer*, *Tandler* und *Groß* und *Iutaka Kon* nachgewiesen, daß nach Kastration eine Vergrößerung der Hypophyse sich bemerkbar macht, wobei sich mikroskopisch eine Vermehrung der eosinophilen Zellen feststellen läßt. Es besteht also ein enger Zusammenhang zwischen Keimdrüse und Vorderlappen der Hypophyse. Als dritte Tatsache ergibt sich aus den Untersuchungen von *Biedl*, *Cushing* und von *Aschner*, daß die Entfernung der Hypophyse zu einer Atrophie des ganzen Genitales führt. Zwischen einem primären und sekundären Dysgenitalismus besteht also in Hinsicht auf die Hypophyse ein Unterschied. Beim primären Dysgenitalismus kommt es zu einer Hypertrophie oder zum mindesten einer Hyperfunktion des Vorderlappens der Hypophyse, während bei dem sekundären Dysgenitalismus auf der Grundlage einer Hypophysenerkrankung gerade das Fehlen der Hypophysenfunktion das ausschlaggebende ist. Dieser Unterschied macht sich vornehmlich in einer Beziehung geltend; nämlich in Hinsicht auf das Wachstum. Beim primären Dysgenitalismus ist die wachstumfördernde Komponente der Hypophyse durch das Fehlen der hemmenden Keimdrüsenfunktion verstärkt, während beim sekundären Dysgenitalismus die fehlende Hypophysenfunktion zu einem Aufhören des Wachstums führt. Der Unterschied zwischen diesen beiden Formen des Infantilismus beruht nicht auf der eigentlich ausschlaggebenden Komponente der Keimdrüse, sondern auf der verschiedenen Wirkung der vorhandenen oder fehlenden Hypophysenfunktion. So entsteht einmal ein formaler, das andere Mal ein materieller Infantilismus.

IV. Der Infantilismus auf Basis einer pluriglandulären Erkrankung.

Diese dritte Gruppe von Infantilismus, die auf einer Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion beruht, zeichnet sich genau so wie der myxödematöse und der hypophysäre Infantilismus durch ein Fehlen des Wachstums aus. Es handelt sich also in diesen Fällen um einen formalen Infantilismus. Bei diesem Infantilismus erkrankt nicht eine Drüse allein oder ist hypo- oder aplastisch, sondern es sind eine ganze Anzahl Drüsen befallen. Seine Zugehörigkeit zum formalen Infantilismus hat *Brissaud* zuerst dazu geführt, ihn

zum dysthyreoiden Infantilismus zu rechnen. Er gibt zwar zu, daß auch andere Drüsen miterkrankt sein können, meint aber, daß die Erkrankung oder die Hypoplasie der Schilddrüse das Primäre sei, die übrigen Drüsen sekundär mitbefallen seien. Nach ihm ist die Erkrankung der Thyreoidea die Ursache und Bedingung für die Erkrankung der übrigen Drüsen. Dagegen meinte *Sante de Sanctis*, daß beim sog. dysthyreoiden Infantilismus nicht allein die Schilddrüse erkrankt sei, sondern ein ganzes System von Drüsen. Am ausgesprochensten haben *Gougerot* und *Claude* den Standpunkt vertreten, daß es Formen von Infantilismus gibt, bei denen nicht eine Drüse allein erkrankt ist, sondern alle Drüsen mit innerer Sekretion, oder ein großer Teil. Sie betonen mit Recht, daß je nach der Anzahl der Drüsen und je nach dem Alter, in dem das Individuum erkrankt ist, eine Verschiedenheit in Qualität und Quantität der Symptome zu beobachten sein wird. Es kommt auch noch hinzu, ob es sich bei dieser Erkrankung um eine vollständige Außerfunktionstellung der Drüse handelt oder nur um eine Insuffizienz, ebenso ferner, wie schnell sich der Prozeß vollzieht. Daraus wird immer wieder eine große Variabilität der Symptome resultieren. Tritt in früher Jugend diese Erkrankung ein oder ist sie angeboren, so resultiert daraus ein Infantilismus. Eine andere Schwierigkeit erhebt sich in Hinsicht auf die Abgrenzung dieser Form. Von vielen Seiten werden derartige Fälle zu dem Typus von *Lorain* hinzugerechnet. Es ist aber wohl sicher, daß gerade in dieser Form die verschiedensten ursächlichen Typen des Infantilismus vereinigt sind. Es ist das auch verständlich, wenn man berücksichtigt, daß dieser Typus zu einer Zeit aufgestellt worden ist, wo die Kenntnis von der Funktion der inneren Drüsen und ihre Korrelation noch nicht bekannt war. Mit dem Fortschreiten dieser Kenntnis werden wahrscheinlich noch andere Gruppen aus dem dystrophischen Typus herausgenommen und zu den Gruppen gestellt werden, deren Infantilismus eine Folge der Erkrankung mehrerer Drüsen mit innerer Sekretion ist. Wie nahe die Verwechslung mit dem Typ Lorain bei diesen Fällen liegt, zeigt eine Kritik *Feindels*, die er an eine Veröffentlichung derartiger Fälle von *Richon* und *Jeandelize* knüpft. Diese beiden Autoren beschrieben typische Fälle pluriglandulärer Erkrankung von Infantilismus, während *Feindel* meint, daß sie wohl zum Typ Lorain zu rechnen seien. Ich habe zwei derartige Fälle beobachtet. Bei dem einen handelte es sich um einen Jungen von 8 Jahren, der eine Körpergröße von 1 *m* zeigt, während normal das Durchschnittsmaß eines Kindes von 8 Jahren 1·16 *m* beträgt. Daneben besteht bei gut entwickeltem Penis ein Fehlen der Hoden, die auch nicht im Leistenkanal zu fühlen sind. Im übrigen findet man am Nervensystem nichts Besonderes. Die Röntgenuntersuchung des Schädels zeigt eine normale Hypophyse, geistig ist der Knabe nicht sehr entwickelt, doch darf man nicht übersehen, daß er dem Waisenhause von Rummelsburg entstammt, in dem die durchschnittliche geistige Entwicklung bei fast allen Kindern um 2—3 Jahre zurück ist. Ich beobachte den Knaben jetzt über ½ Jahr. Auffällig ist, daß er in dieser Zeit in keiner Weise gewachsen ist, auch nicht trotz guter Verpflegung zunimmt. Eine Tuberkulose ist nicht vorhanden. In seinem Wesen

ist er apathisch, die Haut ist zart und dünn. Die Thyreoidea ist nicht deutlich zu fühlen (Fig. 111).

Der zweite Fall betrifft einen 16jährigen Knaben, der nur 1·22 *m* groß ist, gegenüber einer Durchschnittslänge von 1·55 *m*. Bei ihm ist im Scrotum keine Spur der Hoden zu fühlen. Es fehlt auch die Behaarung in der Achselhöhle und am Mons Veneris. Er leidet an einer Tuberkulose der Nieren. Außerdem erwähnen *Claude* und *Gougerot* eine Beobachtung von *Morlat*, die er als Infantilismus und Insuffizienz der Nebennieren beschreibt, die nach den beiden eben genannten Autoren eine Insuffizienz der Thyreoidea, der Nebennieren und der Hoden darstellt. Bei diesem Kranken fand sich eine Hemmung der Genitalorgane, kleiner Penis und kleine Hoden. Auch finde ich noch einen Fall von *Nazari*, den ich nach einem Referat wiedergebe, bei dem sich Infantilismus, Lungentuberkulose, tuberkulöse Meningitis, eine Cyste der Hypophysis, Persistenz der Thymusdrüse, Hypoplasie der Schilddrüse und der Hoden vorfindet. Ebenso stellt der zweite der beiden Fälle, die *Pende* beschreibt, einen typischen pluriglandulären Infantilismus dar; es handelt sich bei diesem Fall um einen Menschen von 19½ Jahren, der die Statur und die Körpermaße eines 13jährigen Knaben hat, eine wenn auch nur teilweise Persistenz einiger Epiphysenknorpel, eine ungenügende Sprachentwicklung, eine fast vollständige Abwesenheit der Haare im Gesicht und in den Achselhöhlen, einen ziemlich mangelhaften Haarwuchs am Mons Veneris, während die äußeren Genitalien eine selbst über den Durchschnitt hinausgehende Entwicklung darbieten, einen gewissen Grad von Melanodermie im Gesicht, an den Genitalien und auf dem Rücken der Hände, Muskelasthenie, verbunden mit deutlicher Herabsetzung des Blutdrucks, außerdem eine besondere Entwicklung des Kiefers (akromegalischer Typus), der Lippen und der Zunge, verbunden mit einem gewissen Grad von Erweiterung des Türkensattels. Vom psychischen Standpunkt aus ist das Bild des Infantilismus mentales vollständig, auch scheint die Psychosexualität sehr wenig entwickelt. Es handelt sich also in diesem Fall um eine Erkrankung der Keimdrüse, der Nebennieren und der Hypophyse. Erwähnen möchte ich noch den Fall von partiellem Gigantismus, den ich beschrieben habe und der wahrscheinlich auch in diese Gruppe gehört.

Fig. 111.



8jähriger Knabe, 1 *m* groß.

B. Der dystrophische Infantilismus.

Diese Form des Infantilismus ist zuerst von *Lorain* beschrieben worden. Im wesentlichen handelt es sich um einen formalen Infantilismus; nur eine

Form dieses Typus, die gerade von den Frauenärzten einzig und allein als Infantilismus anerkannt wird, der Status thymicolymphaticus, entspricht äußerlich nicht dieser Form, er erinnert vielmehr in vielem an den Hochwuchs der Eunuchoiden, doch kommen auch Individuen mit formalem Infantilismus in dieser Gruppe vor. Der dystrophische Infantilismus wird durch die verschiedensten Ursachen bedingt. Er wird beim Status thymicolymphaticus gefunden, bei hereditärer oder früh erworbener Syphilis, bei den Nachkommen von Alkoholisten und Tuberkulösen, beim congenitalen Herzfehler und schließlich unter dem Einfluß schlechter sozialer Verhältnisse. Dieses letzte Moment wird sich meistenteils nicht allein präsentieren, denn je schlechter die sozialen Verhältnisse sind, umso häufiger findet man, daß sich zu ihnen auch noch die Tuberkulose, die Syphilis und der Alkoholismus hinzugesellt. Ich habe gerade im Rummelsburger Waisenhause eine große Anzahl derartiger Infantiler zu sehen Gelegenheit gehabt und weiß, wie häufig sich alle die eben genannten Faktoren kombinieren, um einen dystrophischen Infantilismus zu erzeugen. Es ist aber auch sicher, daß dieser Infantilismus nicht überall auf Alkoholismus und Syphilis der Erzeuger zurückzuführen ist, sondern daß er allein durch die kümmerlichen Verhältnisse bedingt sein kann. Ich wies ja schon in der Einleitung darauf hin, welche Rolle bei der Ernährung dem Tryptophan, dem Lysin und dem Lecithin zukommt und daß beim Fehlen jedes einzelnen dieser Stoffe eine Wachstumshemmung auftritt.

Beachtenswert ist aber noch ein Moment. Während der Infantilismus bei der Aplasie der Drüsen mit innerer Sekretion zwangsläufig eintritt, so ist es nicht unbedingt erforderlich, daß eine der eben genannten Schädlichkeiten unbedingt zum Infantilismus führen muß.

Falta betrachtet als die einzige Form, welche mit Recht als Infantilismus bezeichnet werden darf, den dystrophischen Infantilismus, doch rechnet er den Status thymicolymphaticus nicht hinzu. Daß dieser Standpunkt nicht von mir geteilt wird, brauche ich nach dem Vorhergesagten nicht noch einmal ausdrücklich zu betonen.

I. Status thymicolymphaticus.

Als Status thymicolymphaticus hat zuerst *Paltauf* einen Zustand geschildert, bei dem die Individuen, die an ihm leiden, ein anämisches, blasses Aussehen haben, pastös und fett sind. Es besteht ein sehr stark entwickelter Panniculus adiposus. Die Lymphdrüsen sind hyperplastisch, man kann in vielen Fällen über dem obersten Teil des Sternums eine Dämpfung herausperkutieren, die zurückgeführt wird auf Thymusreste. Der Rachenring ist eng, infolge Schwellung der Tonsillen. Dazu kommt eine Enge des arteriellen Systems, besonders die Enge der Aorta, wie sie *Virchow* schon als Zeichen der Chlorose beschrieben hat.

Der Hauptgrund, warum diese Form, vornehmlich von *Freund* und einer großen Anzahl von Frauenärzten, wie *Matthes*, *Meyer*, dem Infantilismus zugerechnet wird, beruht auf der Störung des Skeletwachstums.

Einmal ist es eine infantil-asthenische Hemmungsbildung des Thorax, die darin besteht, daß die obere Thoraxappertur eng bleibt. Die Verlaufsrichtung der Wirbelsäule bestimmt beim Neugeborenen die Form des Thorax. Es fehlen im Hals- und Lendensegment die Krümmungen, die erst im späteren Alter auftreten. Die Rippen sind bei aufrechtem Körper nach den Messungen von *Freund* u. a. in einem Winkel von 8° zur Horizontalen geneigt. Der Winkel vergrößert sich im weiteren Verlauf des Wachstums, beträgt am Ende des ersten Lebensjahres 10°, beim Erwachsenen 30°. Der gerade Durchmesser der oberen Thoraxappertur wächst von 6 *cm* beim Neugeborenen auf 13 *cm* beim Erwachsenen. *Freund* und seine Schüler haben nun durch zahlreiche Messungen an tuberkulösen Leichen festgestellt, daß bei ihnen die obere Thoraxappertur verengt und in ihrer Form wesentlich verändert ist. Diese Verengerung der Appertur ist zurückzuführen auf eine meist asymmetrische Verkürzung der ersten Rippe und deren Knorpel. Die Wirkung dieser Verengerung wird dadurch noch gesteigert, daß die erste Rippe stärker geneigt ist als sonst und einen viel größeren Winkel mit der Horizontalen einschließt. Diese ganze Wachstumshemmung ist eine Folge des ungleichen Wachstums des knöchernen Thorax, wobei der ventrale Teil des knöchernen Brustkorbes hinter dem dorsalen Teil zurückbleibt. *Freund* und *Hart* bezeichnen diesen Zustand als eine angeborene infantile Hemmungsbildung. *Matthes* sowohl wie *Dietrich* weisen darauf hin, daß sie nur bis zu einem gewissen Grade recht haben, denn infantil ist nur die Kürze und die geringe Krümmung der Rippe, nicht aber die stärkere Neigung zur Horizontalen, die eher einem senilen Zustand gleichzusetzen ist. Ich möchte hier auf eine Anschauung von *Wiedersheim* hinweisen, die in vollkommenem Widerspruch zu der von *Freund* und *Hart* steht. Er ist der Meinung, daß die gesamte Hemmung im Wachstum des Brustkorbes, die am deutlichsten an der ersten Rippe in Erscheinung tritt, als ein weiterer Schritt in der centralen Reduktion des Thorax in der Entwicklungsreihe anzusehen ist und bezeichnet die erste Rippe als eine Bildung, die auf den Aussterbeetat gesetzt ist. Darnach würde es sich mehr um ein Degenerationszeichen handeln, als um ein Stehenbleiben auf infantiler Stufe.

In noch stärkerem Maße als am Thorax treten am Becken Veränderungen während des Wachstums auf. *W. A. Freund* und *Freund* und *Mendelsohn* haben diese Veränderungen, die das Becken während des Wachstums durchmacht, zuerst und am genauesten studiert. Diese Untersuchungen haben nun gezeigt, daß es Becken gibt, die in ihrer Wachstumsrichtung gehemmt sind, auch in höherem Alter noch die Merkmale des kindlichen Beckens an sich tragen. Ich gebe hier im folgenden eine Beschreibung dieser Veränderungen, die ich der Arbeit von *Matthes* über den Infantilismus entnehme.

„Die geordnete Funktion des Beckens als Träger des Rumpfes ist abhängig von der Beschaffenheit der Gelenkverbindung zwischen dem 5. Lendenwirbel und Kreuzbein. *Freund* hat überzeugend klargestellt, daß die Übertragung der Last nicht auf die Kreuzbeinkörper, sondern auf die seitlichen Gelenkfortsätze der Articulatio sacro-iliaca erfolgt. Diese Gelenkfortsätze stehen

am kindlichen Becken nahezu frontal; ebenso die des 5. Lendenwirbels, sie sind horizontal gestellt. Die Gelenkflächen sind plan. Im Verlauf des Wachstums drehen sich die Gelenkfortsätze des Kreuzbeins immer mehr gegen die Sagittalebene (bis zu 60°), werden konkav und umfassen die sich im selben Sinne bewegenden Fortsätze des 5. Lendenwirbels wie eine Zange. Unter den primären konkaven Gelenkgruben bilden sich an der Basis der Gelenkfortsätze des Kreuzbeins sekundär Gelenkgruben, die so tief werden können, daß sie eine Fingerkuppe zu fassen vermögen. Sie sind durchschnittlich beim Weibe kleiner und seichter als beim Manne. *Waldeyer* nennt diese von *Freund* entdeckten Gelenkgruben Fossae subglenoidales sacro-lumbales und mißt ihnen die Rolle zu, bei Streckung der Wirbelsäule die unteren Gelenkfortsätze des 5. Lendenwirbels aufzunehmen. *Freund* hat nun gefunden, daß bei infantilen Individuen die Drehung und Aushöhlung der sakralen Gelenkfortsätze sowie die Bildung der akzessorischen Gelenkgruben ausbleibt. Dafür finden sich bei hochgradig in der Entwicklung gehemmten Becken, bei denen z. B. auch der Sakralkanal nach hinten offen bleibt, solche akzessorische Gelenkgruben der Lendenwirbel bis hinauf zum dritten Lendenwirbel.

Die Störung der Steh- und Gehfunktionen, die durch die geschilderten Abweichungen hervorgerufen wird, erfährt nach *Freund* eine Kompensation in einer Streckung der normalerweise lordotisch sich einbiegenden Lenden- und Halswirbelsäule, in stärkerer Ausbildung der kyphotischen Krümmung des dorsalen Teiles in einer leichten Beugung der Kniegelenke mit Einwärtsrollung derselben und der Füße. Die Hüftgelenke scheinen dabei etwas mehr gestreckt als normal.“

Zu den weiteren Zeichen des Infantilismus des Status thymicolymphaticus wird die Enge der Aorta und des gesamten Gefäßapparates gezählt, ebenso wie das zu kleine Herz, das sog. hyperplastische oder Tropfenherz, das durch seine stärkere Medianstellung ausgezeichnet ist. Im übrigen kann dieses Tropfenherz mit den Jahren erstarken, wenn das ganze Individuum erstarkt, und aus dem Tropfenherz ein Kugelherz entstehen.

Dann findet sich in nicht zu wenig Fällen, vornehmlich beim weiblichen Geschlecht, eine Unterentwicklung des ganzen Genitalapparates; sowohl die Vagina wie der Uterus sind sehr klein. Es bestehen meist übermäßig große und glatte Ovarien, bei älteren Frauen häufig Cystenbildung. *Hermann* hat bei 55 derartigen weiblichen Fällen die Genitalien untersucht und fand mikroskopisch die Vergrößerung der Ovarien auf einer Zunahme der bindegewebigen Anteile beruhend. Insbesondere ist es die Albuginea, die daran teilnimmt. Es besteht eine große Ähnlichkeit mit der Oophoritis. Bei Männern fand *Kyrle* in 3 Fällen äußerlich normale Hoden. Aber auch hier bestand eine Bindegewebsvermehrung. Die Spermatogenese war in einem Teil der Fälle erhalten, in einem anderen gestört. Bei einem 14jährigen Jungen waren die Hoden atrophisch. Die Behaarung am Mons Veneris und in den Achselhöhlen ist sehr gering. Noch deutlicher tritt dieser Mangel bei Männern hervor, bei denen auch der Bart sich nicht gut entwickelt. Die sexuellen Empfindungen treten

meist spät auf. Eine meiner Patientinnen hatte erst im 19. Lebensjahr die erste Menses. Sie ist jetzt 25 Jahre alt und hat keinerlei sexuelle Empfindungen. In ihren Vorstellungen, die vollkommen infantil sind, spielt der Mann keine Rolle. Auch bei den Männern sind die sexuellen Regungen sehr gering. In vielen Fällen treten keine Pollutionen auf oder sehr spät. In einem derartigen Fall gab mir der Patient an, daß er in seinem Heimatsdorf deswegen nicht geblieben sei, weil er bei einer Heirat sich zu blamieren fürchtete und vor dem Spott des ganzen Dorfes Angst hatte. Als er sich dann hier in Berlin verheiratete, kam es sehr selten zum Coitus, das Jahr ein- bis zweimal.

Die Körpergröße dieser Menschen ist in einem großen Prozentsatz über die Norm erhöht. Bei 30 Messungen, die *Bartel* vornahm, fand er, daß 10 das Mittelmaß um 10—34% überschritten, nur 5 waren unter dem Mittelmaß, u. zw. betrug im Durchschnitt die Verringerung der Körpergröße nicht mehr als 4·9%. Man sieht daraus, daß es sich bei dem Infantilismus auf der Grundlage des Status thymicolymphaticus nicht immer um einen formalen Infantilismus handelt. Allerdings kann in anderen Fällen der formale Typus sehr stark ausgebildet sein (Fig. 112).

Fig. 112.



Formaler Infantilismus auf der Basis des Status thymicolymphaticus.

Sehr hervorstechend ist in den meisten Fällen bei diesen Individuen der psychische Infantilismus, der manchmal vollkommen ausgebildet ist, andere Male sich aber nur durch die Ängstlichkeit und Unselbständigkeit der erkrankten Individuen kundtut, die ihr Leben lang am Schürzenband der Mutter oder, wenn es zur Heirat kommt, des Ehegatten hängen. In anderen Fällen besteht auch eine ausgesprochene Schläfrigkeit und Unbeholfenheit.

Der Infantilismus auf dieser Grundlage macht häufig diagnostisch verhältnismäßig größere Schwierigkeiten als die Erkennung anderer Formen. Einmal sieht man Individuen, bei denen zwar ein ausgesprochener Rachenring vorhanden ist, die aber sonst keine äußeren Zeichen des Lymphatismus auf-

weisen. Besonders häufig sind solche Fälle unter Kindern. Sie zeichnen sich dadurch aus, daß sie körperlich und geistig zurückgeblieben sind. Sie sind unruhig, schwer zu konzentrieren, lernen schlecht und haben Angstzustände oder Schlafstörungen. Werden diese Kinder operiert, indem man ihnen die Tonsillen entfernt, so erholen sie sich häufig körperlich und geistig schnell. In anderen Fällen sieht man wieder Individuen, die pastös sind, bei denen der Uterus und die Vagina rudimentäre Entwicklung aufweisen, die Behaarung der Schamgegend und der Achselgegend sehr gering ist, ohne daß sich äußerlich deutliche Zeichen einer hyperplastischen Entwicklung der Lymphdrüsen oder Reste einer Thymus konstatieren lassen. In nicht seltenen Fällen kann man bei diesen Individuen eine Chlorose feststellen und im Zusammenhang mit den anderen Symptomen auf eine Engheit des Gefäßsystems schließen. Es ist aber fraglich, ob diese Fälle zum Status thymicolymphaticus gehören oder ob sie nicht in jene Gruppe einzureihen sind, die *Anton* als partiellen Infantilismus bezeichnet, bei dem die Unterentwicklung des Uterus etwa die Ursache für das Leiden abgibt. Zuletzt möchte ich die Fälle erwähnen, bei denen man den Verdacht hat, daß es sich um eine Forme fruste des Myxödems handelt. Diese Individuen sind sehr fettreich, die Haut ist blaß und kühl, sie sind in ihren Bewegungen langsam und unbeholfen. Es besteht eine ausgesprochene Apathie und eine Unterentwicklung des Genitales mit mangelhafter Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere. Aus dem Versagen einer Schilddrüsentherapie habe ich dann verschiedentlich den Schluß gezogen, daß es sich hier doch um Fälle handelt, bei denen die Grundlage ein Status thymicolymphaticus abgibt.

Aus dieser Schilderung darf man nun nicht entnehmen, daß in jedem Fall der Status thymicolymphaticus zu einem Infantilismus führen muß. Für den formalen Infantilismus habe ich das schon weiter oben an Zahlen, die von *Bartels* stammen, gezeigt. Aber auch die übrigen Symptome kommen nicht stets zur Ausbildung. Prozentzahlen darüber existieren natürlich nicht. Wollte ich meine Erfahrungen in Zahlen umrechnen, so würde sich sicher das Bild falsch darstellen. Denn es ist selbstverständlich, daß ein Neurologe eher und in größerer Anzahl die Fälle sieht, die durch ihren psychischen Infantilismus auf der uns interessierenden Grundlage infolge eines Symptoms zum Nervenarzt geführt werden, als ein innerer Arzt. Zu ihm werden sich in höherem Maße die begeben, die infolge ihrer hypoplastischen Veranlagung zur Tuberkulose neigen. Denn darauf muß aufmerksam gemacht werden, daß eine ganze Anzahl dieser Kranken später an Tuberkulose erkranken. Schließlich gibt es sicherlich Individuen, die unbedingt in diese Klasse gehören, die aber körperlich und geistig gut entwickelt sind, bei denen nur eine nicht zu heilende Chlorose besteht, eine pastöse Adipositas und eine außerordentliche Labilität des Gefäßnervensystems, die die Ursache für häufige Ohnmachten abgibt. Geistig sind diese Menschen rege und intelligent. Es ist ja ferner eine allbekannte Tatsache, daß Menschen, die am Status thymicolymphaticus leiden, leicht plötzlich versterben, besonders Kinder, bei denen man als Ursache dann den sog.

Thymustod annimmt. Ebenso sind diese Individuen besonders gefährdet bei der Chloroformnarkose, weil sie leicht am Chloroformtod zu grunde gehen. Ein enger Konnex scheint zwischen Genitalapparat und Thymus zu bestehen. Es sprechen dafür sowohl die klinischen Erfahrungen, wie auch experimentelle Untersuchungen. Denn wir wissen, daß bei Menschen mit Dysgenitalismus, ebenso bei Eunuchen die Thymus erhalten bleibt. Desgleichen wissen wir, daß experimentell bei kastrierten Tieren die Thymus größer ist als bei gleichalterigen Kontrolltieren. Aber auch ein umgekehrtes Verhalten besteht. So hat *Sahli* nachgewiesen, daß nach Entfernung der Thymus die Testikel erheblich an Gewicht verloren. Er hat an den übrigen Drüsen, an Milz, Nebenniere, Schilddrüse und Hypophyse keine konstanten Veränderungen gesehen, dagegen waren die sekundären Geschlechtscharaktere bei diesen Tieren auch weniger konstant ausgebildet und weniger deutlich als bei den Kontrolltieren.

Tabelle nach *Sahli*.

		Gewicht der Testikel g	Alter beim Tod Monate	Versuchsdauer Tage
I.	Kontrolltier	8·240	5	80
	Operiertes Tier	3·315		
II.	Kontrolltier	11·015	5	65
	Operiertes Tier	8·090		
III.	Kontrolltier	6·670	4½	90
	Operiertes Tier	4·833		
IV.	Kontrolltier	0·152	2½	60
	Operiertes Tier	0·100		
V.	Kontrolltier	1·397	3½	75
	Operiertes Tier	0·126		

Es bestehen Meinungsverschiedenheiten, ob die Störungen, welche man beim Status thymicolymphaticus vorfindet, mehr auf die Persistenz und Hypertrophie der Thymus, wie das *Grawitz* will, zurückzuführen sei oder nach *Paltauf* auf die allgemeine Hyperplasie des Lymphapparates. *Bartel* und *Stein* haben den Lymphapparat untersucht und gefunden, daß die in der ersten bis zur Pubertät reichenden Wachstumsperiode zu konstatierenden hyperplastischen Prozesse als Folge einer echten Lymphstauung betrachtet werden müssen, da die fertige Lymphe nicht abfließen kann infolge mangelnder Entwicklung der Lymphbahnen, Markstränge und Lymphsinus. In der zweiten Wachstumsperiode möchten diese Autoren eine Druckatrophie des Parenchyms der Lymphbahnen annehmen, infolge des mangelnden Abflusses der Lymphe und der daraus resultierenden Stauung und Schwellung. Sie sehen das Ganze als eine allgemeine Entwicklungsstörung an, da auch andere Hemmungen im Organismus vorhanden sind: Enge und Dünnwandigkeit der Aorta, Kleinheit des Uterus, mangelhafte Entwicklung des chromaffinen Systems, Syringomyelie, Hydrocephalus, Spaltbecken, Hufeisenniere.

Auf der anderen Seite hat *Basch* und neuerdings *Klose* die Störungen studiert, die entstehen bei thymektomierten Tieren (Hunden). *Basch* findet, daß in erster Linie bei thymektomierten Hunden Knochenveränderungen auftreten. Die Knochen sind von der 2. bis 3. Woche nach der Exstirpation an graziler, weniger fest und biegsamer als bei den Kontrolltieren. Die Tiere laufen breitspurig und schwerfällig umher, besonders ist der Hinterleib schwächer und fleischloser. Es ist bei diesen Tieren die Kalkausscheidung gesteigert und bei einem Bruch der Knochen ist die Callusbildung geringer, die Umwandlung der Weichteile zum Knochen nur angedeutet. Besonders deutlich tritt das hervor, wenn man den Bruch erst 4 Wochen nach der Thymusentfernung produziert. Auch eine elektrische Übererregbarkeit, ähnlich wie man das bei der Tetanie beobachtet, konnte *Basch* schon konstatieren. Injektion von Kalksalzen setzte die elektrische Erregbarkeit herab. Psychisch beobachtete *Basch* eine geringe Beweglichkeit und verminderte Intelligenz. Noch genauer schildert *Klose* die verschiedenen Stadien bei thymektomierten Tieren, bei denen die Thymusentfernung am 10. Tage nach der Geburt vorgenommen wurde, um die Zeit, da die Thymus auf dem Höhepunkt ihrer Funktion steht. *Klose* unterscheidet drei Stadien. Im ersten Stadium besteht eine Adipositas, das mit dem pastösen Zustand der Kinder große Ähnlichkeit hat. Im zweiten Stadium nehmen die Tiere an Gewicht ab, es stellt sich eine allgemeine Körper- und Knochenschwäche ein, die Tiere bleiben im Wachstum zurück, sind zwerghaft klein, ihre Freßsucht ist aber immer noch sehr groß. Sie sind nicht sehr beweglich, sind kaum aus dem Stall zu bringen, fallen die Treppe herunter, sind ungeschickt und ziehen sich Spontanfrakturen zu. Auch Muskelkrämpfe treten auf, aber sie erinnern mehr an ein Muskelzittern und entsprechen nicht den Muskelkrämpfen der Epithelkörperchentetanie. Im dritten Stadium sind die Tiere schwer idiotisch, es besteht eine Cachexia thymopriva und die Tiere gehen schließlich im Coma thymicum zu grunde.

Frakturen heilen nicht, die elektrische Übererregbarkeit, die *Basch* gefunden hat, konstatiert auch *Klose.* Sie ist auch nach ihm durch Kalk heilbar und wird durch Verfütterung von Nuclein vermehrt. Er untersuchte den Kalkgehalt der Knochen und fand, daß die Knochen normaler Tiere 65% Kalksalze enthalten, die der kranken nur 32—34%. Das Verhältnis des phosphorsauren zum kohlensauren Kalk ist nicht verändert. Nach der Ansicht von *Klose* besteht bei den thymektomierten Hunden eine Armut an ungelösten Kalksalzen in Beziehung zu einer gesteigerten Säurewirkung. Er sieht in der Thymus ein Organ, das die Bildung von Säuren im Organismus verhindert oder einen Überschuß an Säure neutralisiert oder maskiert. Möglicherweise stellt beim Embryo die Thymus das hauptsächlichste Organ der Nucleinsynthese dar. Vielleicht wird auch in der Thymus die Nucleinsäure oder die anorganische Phosphorsäure unschädlich gemacht. Die Untersuchung des Centralnervensystems ließ eine Quellung und Ödemisierung der Achsencylinder erkennen. Die psychischen Veränderungen der thymektomierten Hunde schließen mit voller Verblödung ab, die Bewegungen werden infantilistisch.

Es soll hier noch darauf hingewiesen werden, daß die Persistenz der Thymus sich vergesellschaften kann mit einem Zustand, den man als Megalencephalie bezeichnet. Dabei findet sich im Leben ein abnorm großer Schädel bei manchmal normalen Menschen, in anderen Fällen bei solchen mit Schwachsinn und Epilepsie belasteten. Die Sektion ergibt ein Gehirn mit überaus hohem Gewicht. Das Hirngewicht kann 1800 bis sogar 2800 *g* betragen. In manchen Fällen bestehen mikroskopisch keine ausgesprochenen Veränderungen, ein Befund, den *Marburg* für unverständlich hält. In anderen Fällen sieht man eine Gliawucherung, eine allgemeine Sklerose. *Volland* hält den Befund einer Megalencephalie unter Persistenz der Thymus für gleichwertige Degenerationszeichen. *Anton* weist aber darauf hin, daß Thymus und Nebenniere im Fötalleben Wachstumsbeziehungen zum Gehirn haben und daß nach *Zander* bei Anencephalen, Hemicephalen und Cyclopen eine Verkümmerung der Nebenniere festzustellen ist.

Ob alle Symptome, die *Basch* und *Klose* bei ihren thymektomierten Tieren beobachteten, auf die Thymus zurückzuführen sind, werden wohl erst weitere Untersuchungen zeigen können. So wird von *Pepere* darauf hingewiesen, daß die Thymus bei vielen Säugetieren akzessorische Epithelkörperchen enthält. Unter diesen Umständen ist natürlich die Vermutung nicht von der Hand zu weisen, daß die Tetaniesymptome, die vermehrte Kalkausscheidung zu beziehen sei auf die Epithelkörperchenentfernung. Doch wird man hier erst weitere Untersuchungen abwarten müssen.

Sind auch die Grundlagen für das Verständnis, wie durch den Status thymicolymphaticus der Infantilismus entsteht, noch nicht vollkommen gesichert, so kann man doch aus den Untersuchungen den Schluß ziehen, daß die Thymus ähnlich wie andere Drüsen mit innerer Sekretion auf das Centralnervensystem wirkt, und daß Korrelationen bestehen zwischen der Thymus und vornehmlich den Keimdrüsen. Wir wissen ja auch, daß Thymusextrakte Blutdrucksenkung bedingen und die Gerinnbarkeit des Blutes verändern. Da aber die Thymus wohl im späteren Leben ersetzt wird durch andere Drüsen, so ist es möglich, daß die Störungen durch die Veränderung der Funktion der Thymus nicht gleichmäßige sind und daß sich so die Inkonstanz der Symptome deuten läßt. Man muß aber auch daran denken, daß der ganze Zustand, den wir beobachten, als ein sekundärer Dysgenitalismus anzusehen ist, und daß wenigstens bei dieser Form des Infantilismus die Störungen doch zurückzuführen sind auf die verminderte Funktion oder die Funktionslosigkeit der Keimdrüsen. Als dritte Möglichkeit einer Erklärung des ganzen Zustandes muß dann noch in Betracht gezogen werden, daß tatsächlich durch die angeborene hyperplastische Konstitution (*Bartel*) eine Dystrophie, eine Störung der Trophik des ganzen Organismus sich ausbildet. Je nach der Richtung, die diese Störung annimmt, kommt es zu den verschiedenen Folgeerscheinungen, einmal zur späteren Tuberkulose, ein anderes Mal zum Infantilismus, schließlich zu ganz vagen Krankheitsbildern, bei denen nur angio-neurotische und chlorotische Symptome vorhanden sind. Es bleibt also zweifelhaft, ob der Infantilismus als

Folgeerscheinung des Status thymicolymphaticus noch zu den Formen zu rechnen ist, deren Grundlage in einer Störung der Sekretion der sog. Blutdrüsen beruht, oder aber zum dystrophischen Infantilismus zu zählen ist. Vielleicht stellt er eine Mittelform, einen Übergang dar. Der Umstand, daß der Status thymicolymphaticus nicht stets zu einem Infantilismus führt, spricht mehr dafür, daß hier die Dystrophie die Ursache des Infantilismus ist.

II. Der dystrophische Infantilismus als Folge von Infektionskrankheiten.

Die chronischen Infektionskrankheiten, wie Syphilis, Tuberkulose, Pellagra und Malaria, die die Konstitution des ganzen Organismus schädigen, rufen auch einen Infantilismus hervor. Diese Schädlichkeiten können einmal als Keimschädigungen auftreten insofern, als nur die Eltern diesen Schädlichkeiten ausgesetzt waren. Andere Male werden aber die Kinder selbst von diesen Krankheiten ergriffen, und als Folge dieser direkten Schädigung tritt ein formaler körperlicher Infantilismus auf, der sich mit einem psychischen Infantilismus vergesellschaftet. Hier macht sich am deutlichsten der Unterschied in der ganzen Reaktionsweise des erwachsenen Organismus und des sich erst ausbildenden geltend. Durch diese Schädlichkeiten wird die Wachstumsenergie vollkommen aufgehoben. Ebenso kommt es sehr spät erst zur Ausbildung der Keimdrüsenfunktion. Im allgemeinen bleibt aber bei diesen Formen die Keimdrüsenentwicklung nicht vollkommen aus. Erst nach dem 16. und 17. Lebensjahr setzt bei Knaben die Entwicklung der Hoden und die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere ein, bei Mädchen tritt die Menstruation manchmal erst nach dem 19. Lebensjahr auf. Es kann dann aber zu einer vollkommen guten Entwicklung des ganzen Genitalapparates kommen.

Den ausgesprochensten Typus dieser Form stellt wohl der hereditär syphilitische dar. Doch möchte ich darauf noch aufmerksam machen, daß auch die früh erworbene Syphilis in gleicher Weise schädigend einwirken kann wie die Erbsyphilis. Die Abbildungen der beiden infantilen Mädchen, die ich hier gebe, stammen von zwei Kindern her, die im 4. und 6. Lebensjahr bei einem Notzuchtsverbrechen Syphilis akquirierten (Fig. 113). Während man bei den anderen Formen des dystrophischen Infantilismus als Folge von Infektionskrankheiten mehr auf Vermutungen und anamnestische Angaben angewiesen ist, läßt sich bei der syphilitischen Form der Nachweis leichter führen: einmal ist er heutzutage durch die *Wassermann*sche Reaktion zu erkennen. Denn gerade bei den hereditär syphilitischen Kindern ist die *Wassermann*sche Reaktion stets positiv. Sie ist außerordentlich beharrlich und vermag auf die Dauer nur schwer durch therapeutische Maßnahmen beseitigt zu werden. Selbst wenn sie für eine Zeit verschwindet, erscheint sie immer wieder. Außerdem kommt zur Diagnose jene Trias von Symptomen in Betracht, auf die ja stets aufmerksam gemacht wird; die Narben um die Körperöffnungen, die Keratitis parenchymatosa und die *Hutchinson*schen Zähne. Man findet sie auch bei den Infantilen nicht gar zu selten. Welche Ursachen es sind, die die syphilitischen Kinder zu Infantilen werden lassen, ist schwer zu sagen. Bei allen denen, die ich beob-

achten konnte, handelte es sich um Kinder, die entweder gar nicht oder außerordentlich mangelhaft antisyphilitisch behandelt worden waren, mehrfach wurde die Diagnose der Syphilis erst ermittelt durch den Ausfall der *Wassermann*schen Reaktion. Ob die Schwere der Infektion damit etwas zu tun hat, vermag ich nicht zu sagen. Es macht aber den Eindruck, als wenn auch gerade die Formen der Syphilis am ehesten zu einem Infantilismus führen, die keine

Fig. 113.



a *b* *c*

Infantilismus auf syphilitischer Basis.
a 10jähriges syphilitisches Kind; *b* 10jähriges normales Kind; *c* 12jähriges syphilitisches Kind.

schweren Lokalsymptome machen. Etwas Ähnliches kann man ja auch bei der Entstehung der Tabes beobachten. Der Prozentsatz der Fälle von Tabes, bei denen die Syphilis ohne ausgesprochene Symptome verläuft und daher nur anfangs einmal behandelt wurde, ist sehr groß. Auch ist der Prozentsatz von Frauen, selbst solcher, die sich gut beobachteten, die keinerlei Zeichen einer Syphilis je wahrgenommen haben, unter den Tabischen nicht gering. Wenn also hier eine gewisse Ähnlichkeit besteht, so wird diese noch dadurch vergrößert, daß gerade die kindliche Tabes sich mit dem Infantilismus verbindet. Anderseits habe ich auch Fälle beobachtet, bei denen sich der Infantilismus

mit einer allgemeinen Epilepsie auf syphilitischer Basis kombinierte. Hier handelte es sich nicht um eine Epilepsie von *Jackson*schem Charakter, sondern um eine Form, die der genuinen Epilepsie entsprach. Da auch in diesen Fällen keine Lähmungserscheinungen auftraten, so muß man wohl annehmen, daß es sich hier um eine rein toxische Epilepsie handelte, die in ihrer Eigenart den metasyphilitischen Erkrankungen gleichzusetzen ist. Gerade die Kombination des Infantilismus mit allgemeinen Erkrankungen des Centralnervensystems ist interessant. Man muß sich aber weiter vor Augen stellen, daß es auch nicht voll ausgebildete Formen eines dystrophischen Infantilismus gibt, bei denen die Kinder nur schwach und wenig gut ausgebildet erscheinen, die daneben vor allem nervöse Erscheinungen aufweisen, wie große Reizbarkeit, Zornmütigkeit und Kopfschmerzen oder Migräne. Mir scheint nach alledem, daß der syphilitische Infantilismus in irgend einer Beziehung zum Centralnervensystem steht. Vielleicht handelt es sich hier um Folgeerscheinungen von Störungen, die die trophischen und vasomotorischen Centren des Centralnervensystems getroffen haben. Man könnte allerdings auch eine andere Erklärung suchen und beide Vorgänge, den Infantilismus und die Tabes, als parallele Prozesse ansehen, die ihre Ursache in den lipoidbindenden Substanzen haben, die bei der Syphilis erzeugt werden. Die Bedeutung der Lipoide bei der Syphilis ist ja eine feststehende Tatsache. Sie ist einmal dadurch bewiesen, daß bei der *Wassermann*schen Reaktion statt des syphilitischen Antigens Lecithine verwendet werden können, besonders das im Herzmuskel vorhandene Cuorin, auf das ich schon in einer Arbeit im Jahre 1907 hingewiesen habe. Dann habe ich zeigen können, daß das Lecithin im stande ist, intramuskulär injiziert die *Wassermann*sche Reaktion zum Schwinden zu bringen, eine Tatsache, die von den verschiedensten Seiten bestätigt worden ist. Die Bedeutung der Lipoide für den wachsenden Organismus haben *Cronheim* und *Müller* und *Cronheim* und *Klausner-Cronheim* dadurch erwiesen, daß sie bei Kindern einen erheblichen Ansatz von Lecithin bei Lecithinverfütterung feststellten. Umgekehrt gehen Tiere zu grunde, denen man eine vollkommen lecithinfreie Nahrung gibt, wie das *Stepp* an Mäusen zeigen konnte. Dabei ist es wichtig, daß diese Tiere nicht sterben, wenn man neben der lecithinfreien Nahrung den aus dieser Nahrung gewonnenen Alkoholextrakt mit verfüttert. Wie ich zeigen konnte, ist aber gerade die Hauptmenge des Lecithins im Alkoholextrakt enthalten. Ich konnte dann ferner nachweisen, daß bei den syphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen der Lecithingehalt der Alkoholportion vornehmlich vermehrt ist. Halten wir das alles zusammen, so ist es wahrscheinlich, daß der heranwachsende Organismus, der zu seinem Aufbau besonders der Lecithine oder vielmehr der Phosphatide bedarf, unter dem Lipoidmangel vornehmlich leidet, der dadurch entsteht, daß die Luesreagine, wie *Citron* diese Substanzen nennt, das Lecithin binden.

Nach meiner Anschauung ist der Weg, auf dem die chronischen Infektionskrankheiten, sei es durch Keimschädigungen oder direkt, zum Infantilismus führen, im Prinzip der gleiche. Die Infektionskrankheiten produzieren fast alle

lipoidbindenden Toxine. Bei der Tuberkulose haben das die Arbeiten von *Calmette* und *Petit* erwiesen. Damit rückt aber diese Form des Infantilismus nahe an die, die ihre Ursache im Alkoholismus der Eltern hat oder im frühzeitigen Alkoholgenuß der Kinder. Auch hier wissen wir ja durch die Arbeiten von *Meyer* und *Overton*, daß der Alkohol vornehmlich ein Lipoidgift ist, da sein Teilungskoeffizient zwischen Öl und Wasser sehr groß ist. *Meyer* sucht die Wirkungen des Alkohols bei einer akuten Vergiftung durch Zustandsveränderungen des Protoplasmas zu erklären, indem dadurch der Zustand durch die Alkohollöslichkeit der Lipoide gestört wird. Die chronische Wirkung will er darauf zurückführen, daß die Zellmembranen durch die andauernde Wirkung des Alkohols durchlässiger werden; dadurch würde ein abnormer Stoffaustausch herbeigeführt. Nach *Alcock* wird durch das Chloıoform die Potentialdifferenz zwischen der Innen- und Außenseite der Froschhaut aufgehoben. *H. Meyer* meint, daß chronischer Alkoholgenuß die Zellmembranen auch für spaltende und oxydative Fermente durchlässig macht, und daß auf diese Weise sich in den Zellen Vorgänge abspielen könnten, die normal nicht den Ganglienzellen eigen sind. Natürlich kann man diese Vorstellung auch auf alle übrigen Zellen übertragen, da auch ihnen Zellmembranen eigen sind und durch ihre Zerstörung sie des Schutzes gegen das Eindringen ihnen nicht bestimmter Fermente beraubt sind. Vor allen Dingen kann man das auch auf die Keimzellen beziehen, so daß sich daraus die Schädigungen erklären ließen, die das Ei schon bei der Befruchtung trifft.

Fig. 114.



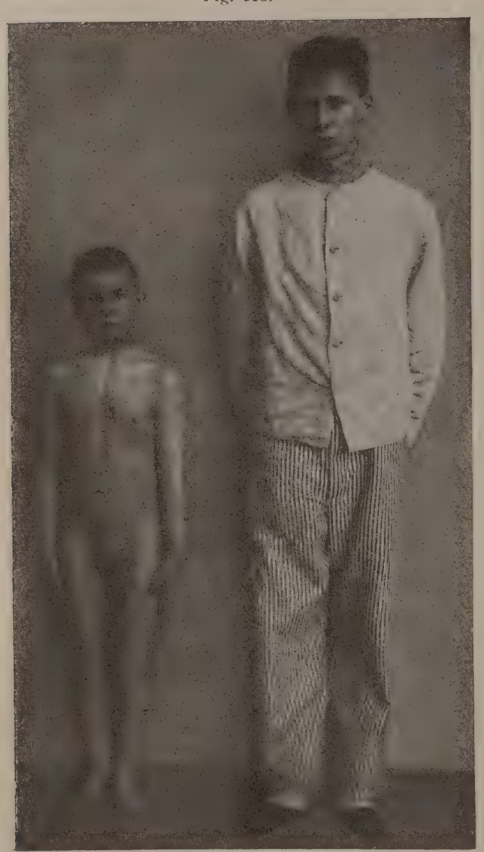
a 16jähriger Mensch mit congenitalem Herzfehler;
b gleichalteriger normaler Mensch.

III. Der Infantilismus als Folge eines congenitalen oder früherworbenen Vitium cordis.

Dieser Infantilismus stellt die reinste Form des dystrophischen Infantilismus dar (Fig. 114 u. 115). Hier handelt es sich nicht um spezielle Toxine, die für den

Organismus wichtige Substanzen herausgreifen und eliminieren, sondern um die Folgen einer allgemeinen, gleichmäßig schlechten Ernährung, bedingt durch die Kreislaufstörung. Ich zitiere hier *F. Kraus*, der in einem Fall von congenitalem Vitium die allgemeinen Störungen des Kreislaufes genau ermittelt hat. Dieser Fall betraf ein normal großes Individuum. Doch sind die Bedingungen sicher die gleichen, die zum Infantilismus führen, nur daß sie dann stärker in die Erscheinung treten. *Kraus* stellte einmal fest, daß bei seinem Patienten ein ziemlich stark erhöhter Sauerstoffverbrauch (nüchtern Ruhewert) pro *kg* und Minute besteht. Dieser Ruhewert liegt bei weitem höher als beim Normalen. Er beträgt dort nur 3·5, bei dem betreffenden Patienten 5·3. Nach den Arbeiten von *Plesch* und von *v. Bergmann* hat es sich ergeben, daß die Herzarbeit in einer gewissen, wahrscheinlich durch die Innervation geregelten Beziehung steht zur Größe des O_2-Verbrauches im Organismus. Das Klappenfehlerherz z. B. leistet kompensatorisch so viel mehr Arbeit, daß eine normale Oxydationsgrenze wenigstens in der Ruhe aufrecht erhalten bleibt. Natürlich kostet diese Mehrarbeit des Herzens auch wieder ein Plus an Sauerstoff. Darin liegt wohl auch eine der Bedingungen für den erhöhten O_2-Bedarf in dem Fall von *Kraus*. Die höchsten Werte zeigten Patienten, die ein mit Cyanose verbundenes angeborenes Vitium hatten. Auf der anderen Seite litt der Patient von *Kraus* an beständigem Frieren. Plethysmographisch konnte festgestellt werden, daß bei ihm eine schlechtere Blutverteilung an der Peripherie bestand. Die Armkurve des Patienten wies im Vergleich zu einer normalen ganz entschieden auf eine Verschlechterung der Blutverschiebung hin, also auch für mangelhafte, gleichgültig ob central oder peripher verursachte Regulation der peripheren Blutverteilung. *Kraus* betont, daß das auch für den Wärmehaushalt nicht gleichgültig sein kann. Schließlich konnte auch in diesem Falle festgestellt werden, daß die Venosität in den peripheren Gefäßen viel stärker war, als





a *b*

a 16jähriger Mensch mit früherworbenem Herzfehler; *b* normaler gleichalteriger Mensch.

normal. Die erhobenen Bestimmungsgrößen zeigten, daß auf dem Wege zu den Lungen in verschiedenen Körperteilen ein Blut von mehr differenter Venosität als unter gewöhnlichen Verhältnissen circulierte. Alle diese Verhältnisse scheinen die Ursache abzugeben für den dystrophischen Infantilismus beim congenitalen oder früh erworbenen Herzfehler. Unter der verminderten Herzarbeit eines solchen Herzens kommt es zur schlechteren Sauerstoffversorgung der verschiedenen Organe und infolgedessen zu einer Störung in ihnen, die ja besonders stark sich beim heranwachsenden Organismus bemerkbar machen muß. Allerdings darf man nicht übersehen, daß congenitale Vitien sich häufig kombinieren mit anderen Entwicklungsstörungen, und daß diese schließlich sicher in manchen Fällen dazu beitragen können, daß sich ein Infantilismus ausbildet. So zitiere ich nach *v. Recklinghausen* einen Fall einer 25jährigen Frau, die einen vollkommen infantilen Habitus aufwies. Sie starb an einer Phthise nach einer zweiten Geburt. Festgestellt wurden bei ihr beträchtliche Thymusreste, ein kleines Herz mit weit offenem Foramen ovale, eine enge Aorta, gelappte Nieren, lange schmale Harnblase, ebensolche Ovarien; die äußeren Genitalien und das Becken waren infantil. Man sieht aus diesem Sektionsbefund, daß sich also mehrere Ursachen kombinieren können, um einen Infantilismus herbeizuführen. Wichtig ist es auch hier wieder, hervorzuheben, daß der Genitalapparat zwar hypoplastisch ist, aber doch funktionsfähig. Die Patienten, deren Abbildungen ich bringe, zeigen Hoden, wie sie sich etwa bei Knaben von 10 Jahren finden könnten.

C. Der psychische Infantilismus.

Der psychische Infantilismus kommt bei allen Arten des körperlichen Infantilismus in gleicher Weise vor. Es finden sich keine Unterschiede in den Symptomen des psychischen Infantilismus, die bedingt sein könnten durch die Eigenart des körperlichen Infantilismus. Außerdem kommt aber auch noch ein psychischer Infantilismus vor, ohne daß körperliche Merkmale desselben zu konstatieren sind. Auch hier unterscheidet sich dieser Infantilismus nicht von den übrigen Formen.

Der beste Beweis dafür, daß auch der Gigantismus und der Typus der Eunuchoiden zum Infantilismus gehört, wird durch den psychischen Infantilismus erbracht, den diese Individuen haben. *Tandler* und *Groß*, die ihr wesentliches Augenmerk auf das Formale gerichtet haben und wenig das psychische Verhalten ihrer Kranken berücksichtigen, sind infolgedessen an diesem Moment vorbeigegangen und sind wohl deswegen zu der Anschauung gekommen, daß der Dysgenitalismus nicht dem Infantilismus zuzurechnen sei. Liest man aber die Schilderung des Geisteszustandes, den die verschiedenen Forscher bei Beschreibung ihrer Riesen geben, so sieht man auch bei diesen Riesen einen deutlichen psychischen Infantilismus. So bei *Launoi* und *Roy. Brissaud* und *Meige* sprechen direkt von einer Kindlichkeit des von ihnen beschriebenen Riesen. Sie sagen, sein Geisteszustand entspreche dem eines Kindes. Er ist lügnerisch, prahlerisch, eigensinnig. Er schneidet viel auf, aber ohne

jede böse Absicht. Am liebsten kopiert er Schaubudenbesitzer, gibt im Krankenhaus förmliche Vorstellungen. Das Ziel seines Strebens ist, mit einem Kinematographen herumzuziehen; dazwischen kommen einige inkohärente Größenideen. Er könne, wenn er wolle, 60 *km* am Tage gehen. Er will eine Zeitlang 50—60 Glas Absinth getrunken haben u. s. w. Er will in sämtlichen Betrieben, die es überhaupt gibt, tätig gewesen sein, jedesmal vorübergehend. *Brissaud* und *Meige* nennen ihn einen mäßigen Riesen, ein großes Kind, einen kleinen Akromegalen. Wenn man sich die Krankengeschichte dieses Patienten durchsieht, so gewinnt man den Eindruck, daß es sich hier mehr um einen Eunuchoiden als um einen Riesen handelt, oder um eine Übergangsform zwischen beiden, ähnlich einem von mir beschriebenen Patienten. Auch dieser Patient zeigte ein typisches psychisch infantiles Wesen. Freundlich und harmlos, war er auch zu leichtem Aufschneiden geneigt. Er war 52 Jahre alt (ein Beweis dafür, daß Infantile auch alt werden können) und war sein Leben lang bei einem Wochenlohn von 15 Mark Laufbursche bei einer großen Zeitung. Allerdings suchte er in seinen Erzählungen immer den Eindruck zu erwecken, als wenn er eine besondere Stellung innegehabt hätte, die Stütze des Direktors gewesen sei. Im übrigen war er stets die Zielscheibe des Spottes der Laufjungen, die ihn andauernd hänselten und neckten, ohne daß er es je übel nahm. Ebenso faßte er die Demonstration seines abnormen Zustandes stets kindlich auf. Er lachte vergnügt kindlich, freute sich über seine Abnormität, ja er renommierte fast mit ihr. So kam er sich seinen Kollegen gegenüber als etwas ganz besonderes vor, weil sie über ihn sprachen, daß er noch nie mit einem Mädchen zusammen gewesen, daß er wohl ein Zwitter sei. Mit seinem Gehalt von 15 Mark hatte er erhebliche Ersparnisse gemacht, so daß er seinem Bruder einmal ein paar tausend Mark borgen konnte, die dieser ihm natürlich nie wiedergab. Auch neuerdings hatte er sich wieder 800 Mark erspart. Von den sexuellen Vorgängen hat er keine Vorstellung; wenn man ihn darnach fragt, so lacht er täppisch und gibt keine Antwort. Er hat nie geraucht und sehr wenig Alkohol und Bier getrunken. Solange er in der Druckerei war, las er Zeitungen; da er aber an einem gouvernementalen Blatt angestellt war, so wies er es weit von sich, den Vorwärts zu lesen, den seine Genossen lasen. Häufig mußte er die Reichstagsberichte aus dem Reichstag holen, doch hatte er gar keine Vorstellung von den Vorgängen im Reichstag. Sein ganzes psychisches Verhalten, sein psychischer Besitzstand entspricht dem eines Kindes von 10 bis 12 Jahren. Dagegen ist ein Schwachsinn bei ihm auszuschließen.

Auch in dem Fall B., bei dem es sich um einen echten Gigantismus mit Infantilismus handelt, ist das psychische Verhalten durchaus infantil. Er ist jetzt 28 Jahre alt. Als ich ihn das erste Mal im Alter von 23 Jahren sah, stand er vollkommen unter dem Einfluß der Mutter, nach deren Anordnungen und Wünschen er sich ausschließlich richtete. Er ging nur mit ihr aus und nur mit ihr kam er zum Arzt. Bei diesem Patienten kam das zum Ausdruck, was bei vielen Infantilen zu beobachten ist. Er ist ängstlich und furchtsam wie ein Kind; er will sich beim Arzt nicht ausziehen, läßt sich nicht in den Mund

sehen, weil er Angst hat, es könne ihm etwas passieren. Neben seiner Unselbständigkeit, Ängstlichkeit und Schreckhaftigkeit tritt noch ein drittes Moment deutlich hervor, das sich bei Infantilen vielfach findet; ihre leichte Ermüdbarkeit, die Unfähigkeit, hintereinander zu arbeiten. Wie die Kinder ermüden sie leicht und sind deswegen gewöhnlich nur zu mäßiger Arbeit zu gebrauchen. Als vierten Hauptcharakterzug muß man die Harmlosigkeit und Gutmütigkeit dieser Menschen nennen. Ein stetes Frohsein, eine geringe Neigung zum Übelnehmen und eine Naivität in der Beurteilung der Handlungsweise ihrer Mitmenschen, die nur Kindern eigen ist. Auch dieser Charakterzug tritt bei dem Fall B. deutlich hervor, besonders in letzter Zeit, während er früher öfters an Verstimmungszuständen litt, die *di Gaspero* bei seinen Kranken mehrfach beobachtete. Trotzdem er stets zu Hause ist und zu keiner Arbeit kommen kann, ist er vergnügt und heiter. Auch bei ihm tritt ein gewisses Renommieren und Aufschneiden deutlich hervor. So tut sich dies in der ganzen Art kund, wie er eine Beschäftigung für sich sucht; bald will er die Leitung eines Zigarrengeschäftes übernehmen, bald aber in einem Geschäft, in dem sein Schwager tätig ist, einen besser besoldeten Posten. Dabei sind seine allgemeinen Schulkenntnisse, die Fähigkeit zu rechnen, nicht schlecht.

Vor einigen Jahren hat er sich nun verheiratet, oder vielmehr, er ist geheiratet worden. Eine Putzmacherin sah in ihm das taugliche Objekt, um mit seiner Hilfe Schiebungen vorzunehmen. Kurz nach der Heirat hat sie mit Hilfe eines Geschäftsreisenden ihn Wechsel über 20.000 Mark, die sie schuldete, unterschreiben lassen, ohne daß er überhaupt, wie es sich nachher herausstellte, die Tragweite seiner Handlungen kannte. Er hatte sie einfach unterschrieben, weil ihm seine Frau das gesagt hatte, und war nachher vollkommen rat- und fassungslos, als er bezahlen sollte. Er benahm sich dabei wie ein kleiner unmündiger Junge, nicht aber wie ein erwachsener Mensch von 34 Jahren.

Ich habe gerade bei der Schilderung des allgemeinen Zustandes der Dysgenitalen besonders lange verweilt, um zu zeigen, daß sie psychisch ebenso infantil sind, wie diejenigen Kranken, die an einem formalen Infantilismus leiden. Die ausgezeichneten und umfassenden Untersuchungen von *di Gaspero* haben hierfür den besten Beweis erbracht, ich kann nur diese Untersuchungen bestätigen, und muß hier auf eine Tatsache, die *di Gaspero* zuerst konstatiert hat, und von der ich in meiner ersten Arbeit geschrieben habe, daß ich sie nicht habe beobachten können, hinweisen. Er sah bei seinen Kranken mehrfach eine gemütliche Depression, die auf der Erkenntnis ihrer körperlichen und geistigen Minderwertigkeit den anderen Menschen gegenüber beruht. Ich habe gerade in letzter Zeit mehrfach derartige Frauen gesehen, die ihr Leben lang unter dem Einfluß ihrer Verwandten stehen, diese geistige Abhängigkeit von ihren Verwandten auch empfinden, und vor allen Dingen dadurch deprimiert sind, daß es ihnen nicht gelingt, sich von dieser Abhängigkeit zu befreien, oder aber daß sie, wenn ihnen dies vorübergehend gelungen ist, vollkommen haltlos und entwurzelt sind.

Di Gaspero unterscheidet nun zwei Formen des psychischen Infantilismus: 1. einen solchen, bei dem eine vollständige Kinderpsyche in der Gesamtanlage und in den Detailäußerungen mit spärlicher Ausbildung der normal physiologisch in der Pubertätszeit sich einstellenden psychischen Umformungsaffekte herrscht: „psychischer Infantilismus“ im eigentlichen Sinne des Wortes. Die hierher gehörigen Individuen sind reife Kinder und gänzlich unreife Erwachsene; 2. einen solchen, bei dem die Grundzüge einer qualitativ normalen seelischen Konstitution vorhanden sind, doch mit erheblichen, zum Teil charakteristischen Werten der Kinderseele verquickt. Die psychischen Phänomene selbst sind, quantitativ genommen, klein dimensional: es besteht eine Miniaturpsyche; die betreffenden Individuen sind halb Erwachsene und halb Kinder.

Diese zweite Kategorie stellt wieder die Übergangsformen dar zum normalen. Denn wie bei allen Krankheitsformen gibt es auch hier wieder eine Forme fruste, die nur andeutungsweise oder Teile des eigentlichen Infantilismus enthält.

Was nun die speziellen psychischen Fähigkeiten betrifft, so sind drei besonders charakteristische Momente hervorzuheben:

1. die Art der Assoziationen,
2. die Wertbegriffe und
3. die Suggestibilität.

Ziehen sieht den Unterschied zwischen einem Kinde und einem Erwachsenen in der Verschiedenheit ihrer Assoziationen, Kinder haben Individualassoziationen in vorwiegendem Maße, Erwachsene Allgemeinassoziationen. Die Erklärungsassoziationen der Kinder sind subjektiv gefärbt. Sie schließen sich eng an ihre geringen Erfahrungen an, vornehmlich an optische Erlebnisse. Sie denken bei den Reizworten an ganz bestimmte Dinge. So gibt der Infantile mit dem früherworbenen Herzfehler bei dem Reizwort „Schule“ die Antwort: „Wo die Kinder 'reingehen“. Er denkt an den Torweg, in den er immer zur Schule geht. Auf das Reizwort „Steuer“ antwortet der gleiche Kranke: „Sind so'n Zettel“. Das heißt, auch hier tritt wieder die Individualvorstellung des Steuereinnehmers vor die Augen, der seinen Eltern den Steuerzettel präsentierte. Dieses Bild ist ihm haften geblieben. Auch die Antwort auf „Alkohol“ ist charakteristisch. Er sagt: „Ist Spiritus zum Fensterputzen, zum Feuermachen“, wie er das selbst oft gesehen hat. Desgleichen die Antwort auf das Reizwort „traurig“: „Wenn einer fortkommt von Hause“. Er ist eine Waise, dem die Mutter gestorben ist und dessen Vater sich nicht weiter um ihn gekümmert hat. Auch bei J., einer meiner Patientinnen, die 25 Jahre alt ist, findet man derartige subjektiv gefärbte Assoziationen, z. B. auf „Alkohol“ antwortet sie: „Wenn man viel trinken tut“. *Di Gaspero* gibt auch hierfür eine ganze Anzahl derartiger Assoziationen.

Sehr ausgesprochen infantil sind die Werturteile. Sie zeigen sehr deutlich das, was man beim Kinde so vielfach beobachten kann. Einmal vermögen Kinder große Zahlen überhaupt nicht zu fassen, sie operieren aber gern damit, weil sie Übertreibungen lieben, und weil sie überhaupt geneigt sind, ins Maßlose zu verfallen. Umgekehrt haben sie aber gar keinen Maßstab für den Wert

eines Gegenstandes, und so unterschätzen sie ebenfalls den Wert der Gegenstände häufig. Wenn sie 2 oder 3 Pfennige geschenkt erhalten, so glauben sie, eine große Menge Dinge, die sie sich wünschen, dafür kaufen zu können. Solche ausgesprochene infantile Wertbestimmungen finden sich bei *di Gaspero* im Fall 3, so z. B. daß ein Haus eine Million kostet, eine Wanduhr 100 Gulden, ein Trinkglas 60 Kreuzer. Der Patient G. unter meinen Patienten kauft einen Regenschirm für 35 Pfennig, 1 *kg* Zucker für Mark 1·75, eine Wanduhr für 2 Pfennig und ein Haus kostet über eine Million. Bei der Köchin I. kostet ein Trinkglas 1 Mark, 1 *kg* Zucker 25 Pfennig. Es ist auffällig, daß sie ein so geringes Wertbemessungsvermögen hat für Gegenstände, mit denen sie täglich umzugehen hat. Es erklärt sich dies aber daraus, daß sie den Einkauf nicht vornimmt. Für Gegenstände, die sie selbst kauft, wie Schuhe und Regenschirm, hat sie ein besseres Wertverständnis. Dagegen meint sie, daß ein Haus nur ein paar tausend Mark kostet. Für eine Million hat sie gar keine Verständnis. Mit 100.000 Mark möchte sie sich zur Ruhe setzen, sie würde das Geld dann auf die Sparkasse bringen, doch weiß sie nur, daß 100 Mark 3 Mark Zinsen bei 3% geben. Darüber hinaus kann sie sich keine Vorstellung machen. Auch die Größenabmessungen sind durchaus infantil. So gibt G. an, daß ein Riese so groß ist, daß er bis an die Decke reicht. Dabei ist das Bibliothekzimmer, in dem er untersucht wird, sehr hoch.

Auffällig ist bei diesen Kranken die starke Suggestibilität. *Di Gaspero* hat seine Kranken nach der Methode von *Binet* und *Stern* untersucht. Besonders zeigte es sich bei den Überredungs- und Pressionsfragen im Sinne *Binets*, daß hier fast alle Fragen stets im Wunsche des Fragestellers beantwortet wurden, auch dann, wenn sie fertige, absichtlich verfälschte Behauptungen in sich einschlossen. Wie stark die Patienten zu induzieren sind, ging daraus hervor, daß bei einer gemeinsamen Prüfung, bei der eine Wärterin vorher verabredete falsche Aussagen machen mußte, von allen Kranken diese Aussagen urteilslos übernommen wurden. *Di Gaspero* kommt daher zu dem Schluß, daß volle Berechtigung vorhanden ist, die Aussagen der Infantilen schon vermöge ihrer Qualität als Kinderaussagen einzuschätzen, abgesehen davon, daß die allgemeine Fehlerkonstante in der Aussagetreue eine für die Altersstufe des vollendeten zweiten Lebensdezenniums viel zu hohe (um es gleich zu sagen), eine de facto dem reifen Kindesalter zukommende ist.

Nach *di Gaspero* lehrt die Beurteilung aller geschilderten Reproduktionsfehler, daß dieselben im Einklang mit den erhobenen Fundamentalerscheinungen eines infantilen psychischen Mechanismus stehen und als praktische Folge die früheren theoretischen Erwägungen bestätigen.

Diese Fehler hatten bei Gruppe 1 zur Grundlage:

1. Die Störungen des Beobachtungsvermögens, insbesondere mangelhafte Fähigkeit einer raschen und konzisen Auffassung komplexer Wahrnehmungen;
2. unvollständiges Abstraktionsvermögen;
3. Tendenz zur Überschätzung von Größenmaßen;
4. Insuffizienz der Gedächtnisenergie und Gedächtnistreue;

5. Unselbständigkeit und Unfertigkeit im Urteilsvermögen, Neigung zu kategorischen Analogieschlüssen mit Unvermögen im richtigen Ermessen der Tragweite einer Behauptung;

6. Regsamkeit der kombinierenden Einbildungskraft und Überwuchern derselben über das erlaubte Maß;

7. erhöhte Suggestibilität (Induzierbarkeit);

8. Disposition für angstvolle Affektausbrüche mit erleichtertem Überwertigwerden von Begleitaffekten;

9. Neigung für ein eigenartiges, am zweckmäßigsten mit dem Ausdruck „Spielen" charakterisierbares Vorgehen.

Bei der Gruppe 2 gestaltet sich die Berichterstattung (spontane Aussage) inhaltlich wesentlich gegenstandsvoller, kritischer. Die Darstellung kommt der Wirklichkeit um vieles näher; das in Betracht kommende Gedächtnismaterial wird sorgfältiger behandelt. Die Hauptmomente gewinnen gegenüber den Nebenumständen. Auslassungen von Einzelheiten sind seltener und betreffen mehr Nebenmomente. Falsche Aussagen — bedingt durch ursprüngliche fehlerhafte Auffassungen und durch Veränderung ursprünglich richtiger Auffassungen im Laufe der Zeit — kommen noch in einer bemerkenswerten Häufigkeit vor, echte Erinnerungsfälschungen dagegen nur ausnahmsweise. Hier wurden verhältnismäßig oft unbestimmte Antworten oder Zugeständnisse des Nichtwissens erhalten, was auf Selbstkontrolle und Selbstkorrektur schließen läßt.

Bei Gruppe 2 überragt das Wissen die Aussagetreue (*Stern*). Diese leichte Suggestibilität der Infantilen bringt das zum Ausdruck, was man ja auch beim Kinde beobachten kann. Es ist ihre geringe Fähigkeit zur Kritik, ihr Autoritätsglauben. Die Infantilen fühlen sich vielfach den anderen Menschen gegenüber selbst als Kinder, die anderen als Große und Erwachsene. Dieses Empfinden führt sie auch dazu, sich an andere Menschen anzulehnen, sich von ihnen leiten zu lassen und sie als Vorbilder zu nehmen, denen sie nacheifern wollen. Wenn es ihnen nicht gelingt, so beruht es vielfach auf ihrer leichten Ermüdbarkeit und großen Ablenkbarkeit. Aber unzweifelhaft ist es, daß derartige Infantile pflichteifrig und pflichttreu sind und die ihnen aufgetragenen Arbeiten erledigen. So ist z. B. Patientin J., die ich mehrfach zitierte, eine Köchin, die zur vollen Zufriedenheit ihrer Herrschaft kocht und trotz ihrer vielen Absonderlichkeiten wegen ihrer Pflichttreue von der Familie gehalten wird. Diese Kranken finden sich in einfachen Verhältnissen fast stets zurecht. Nur das Komplizierte liegt ihnen nicht. Für klare und einfache Eindrücke ist der Infantile gut aufnahmsfähig, wie das auch *Anton* bestätigt. Auch die Merkfähigkeit ist nicht erheblich herabgesetzt. Gleichfalls sind die Schulkenntnisse meistens ganz gute. Sie sind auch hier pflichteifrig; das Auswendiglernen geht ganz gut. Nur das Urteil ist für gewöhnlich nicht besonders gut ausgebildet, dazu kommt dann noch eine geringe Ausdauer, ihre leichte Ablenkbarkeit, wie es Kindern eigen ist, und die starke Ermüdbarkeit. Diese Ermüdbarkeit ist so deutlich, daß z. B. die Wärterin des Patienten G. spontan mitteilte, wie leicht er von der kleinsten Arbeit ermüdet sei und einschlafe.

Ganz ähnlich wie beim Kinde verhält sich auch ihr Phantasieleben. Sie sind phantastisch. Wenn z. B. *Brissaud* und *Meige* bei ihrem Riesen leichte Größenideen konstatieren, so sind diese Größenideen auf eine Stufe zu stellen mit den phantastischen Erzählungen von Kindern. Viele derartige Infantile erzählen gern ihre Erlebnisse und schmücken sie mit allen möglichen Zutaten aus. Andere Male zeigen sie eine verstärkte Neigung für Märchen und Fabeln, die ihnen wie den Kindern besonderen Spaß machen. Auch die Vorliebe für alles Neue, das ihre Aufmerksamkeit lebhaft erregt und sie fesselt, sie von ihrer Beschäftigung ablenkt, ist nach meiner Ansicht auf ihre lebhafte Phantasietätigkeit zu beziehen. Dieses Neue und Unbekannte gibt ihrer Phantasie Stoff und Unterhaltung. So sammeln diese Infantilen auch alle möglichen Kleinigkeiten, Flitterwerk, buntes Zeug und Bildchen. Wie weit hierbei aber noch der Spieltrieb in Betracht kommt, ist schwer zu sagen.

Ich habe bis jetzt nur den psychischen Infantilismus berücksichtigt, der sich in Verbindung findet mit einem körperlichen Infantilismus. Es gibt aber sicherlich Formen des psychischen Infantilismus, bei denen, äußerlich wenigstens, weder ein formaler, noch ein topischer Infantilismus wahrzunehmen ist. Natürlich liegt die Möglichkeit vor, daß sich auch an einem Organ ein ganz isolierter partieller Infantilismus konstatieren ließe: etwa ein infantiler Uterus. Ein Teil dieser Fälle, bei denen sich ein infantiler Uterus vorfindet, gehört aber meiner Erfahrung nach zur Gruppe des Status thymicolymphaticus. Ich bin aber der Ansicht, daß es psychisch Infantile gibt, denen jegliches Zeichen eines körperlichen Infantilismus fehlt. So beobachtete ich eine jetzt 52jährige Dame, die in ihrem ganzen Wesen vollkommen infantil geblieben ist. Sie ist stets heiter, sorglos, kümmert sich nicht um den nächsten Tag, ist zu allen Albernheiten, zu jedem Schabernack bereit, den sie den ihr Unterstellten spielen kann. Bei einer Fähigkeit, einfache Arbeiten gut zu verrichten, bei einer gewissen Fertigkeit für alle möglichen Handarbeiten vermag sie sich doch in kompliziertere Dinge nicht hineinzudenken. So kann sie sich z. B. nicht den Mechanismus eines Telephons mit Nebenanschluß klar machen. Immer wieder macht sie Konfusionen und wird ängstlich und furchtsam, wenn sie die richtige Handhabung dieses Apparates üben soll. Auch bei Gesprächen vermag sie den komplizierteren Dingen nicht zu folgen, sondern schweift schnell ab oder beginnt zu träumen. Soll sie kompliziertere Aufgaben, wie sie ein Haushalt gewöhnlich stellt, ausführen, so läßt sie Teile aus. Ihre große Ablenkbarkeit ist aber auch mit daran schuld, daß sie selbst bei Verrichtungen, die sie täglich vornimmt, einen Teil der Dinge vergißt. Ebenso kann man bei ihr ein starkes Hervortreten einer lebhaften Phantasie konstatieren. Ihre Kleidung ist immer phantastisch aufgeputzt. Für alles Neue hat sie großes Interesse. Möglichst phantastische Bücher liest sie. Überall, wo es etwas Neues zu sehen gibt, muß sie dabei sein. So kommt es auch, daß sie, gleich den Kindern, für die kleinste Besorgung Stunden gebraucht, weil sie auf der Straße überall stehen bleibt und zuschauen muß. Sie ist gutmütig und lenkbar und in hohem Grade suggestibel. Sie zeigt alle Zeichen des psychischen Infantilismus, wie

ich ihn vorher beschrieben habe. Dabei besitzt sie gute Schulkenntnisse; und überall da, wo es sich um konkrete Dinge handelt, hat sie eine gute Vorstellung. Von einem Schwachsinn, selbst leichtesten Grades, kann man nicht sprechen. Diese Diagnose wird wohl immer in Betracht gezogen werden, wenn es sich um solche Zustände handelt. Die Differentialdiagnose des Schwachsinns zum psychischen Infantilismus wird immer wieder erörtert. Es liegt das daran, daß die Diagnose des psychischen Infantilismus noch nicht sehr verbreitet ist, während man alle Anormalitäten, bei denen die Intelligenz nicht der des normalen Erwachsenen entsprach, dem Schwachsinn zurechnete. Der Unterschied aber zwischen dem psychischen Infantilismus und dem Schwachsinn ist sehr groß. Beim Schwachsinnigen ist die Fähigkeit zum Apperzipieren, die Einstellung zur Aufmerksamkeit und die Aufnahmefähigkeit erheblich gestört. Nicht wie beim Infantilen ist eine große Ablenkbarkeit vorhanden, weil alles Neue interessiert, sondern die Unfähigkeit, die Dinge aufzunehmen, hindert an einer Konzentration der Aufmerksamkeit. Es wird beim Schwachsinnigen in ganz anderer Weise assoziiert als beim Infantilen. Der Schwachsinnige neigt nach *Ziehen* zur Perseveration und Echolalie, beim Infantilen dagegen treten die subjektiven Assoziationen stärker in den Vordergrund, genau so wie beim Kinde. Das Gedächtnis ist beim Schwachsinnigen meistens sehr gering, abgesehen von einigen Fällen, in denen ein großes und gutes Zahlengedächtnis vorhanden ist. Dagegen habe ich ja mehrfach darauf hingewiesen, daß bei den Infantilen gerade gute Gedächtnisleistungen vorhanden sind, auch besonders für die Schulkenntnisse. Hier zeigt sich auch der große Unterschied zwischen Infantilen und Schwachsinnigen. Die letzteren sind schwer zu unterrichten und kommen in besonderen Hilfsklassen nur mit, weil sie auf die Methoden, die im gewöhnlichen Unterricht angewendet werden, nicht ansprechen. Die Infantilen dagegen sind, wenn auch nicht immer gute Schüler, so doch mittelmäßige, die infolge ihres Pflichteifers ganz gut in der Schule mitkommen. Da der Infantilismus ein Stehenbleiben des Organismus auf einem kindlichen Stadium repräsentiert, so ist es verständlich, daß diese Kinder sich nicht erheblich unterscheiden von ihren Altersgenossen. In manchen Fällen kann man bei Kindern im Alter von 10—12 Jahren vielleicht ein Zurückgebliebensein um 1—2 Jahre konstatieren. Ich glaube, daß dies aber vornehmlich bei den Formen des dystrophischen Infantilismus zu konstatieren ist, besonders bei denen, die auf toxisch infektiöser Basis beruhen. Diese Formen rücken vielleicht näher an den Schwachsinn heran, zumal die, welche man bei der Lues hereditaria zu Gesicht bekommt. Im übrigen tritt der Unterschied zwischen dem psychischen Verhalten normaler Kinder und infantiler erst in der Pubertät deutlich zu tage.

Auch in Hinsicht auf das gemütliche Verhalten unterscheiden sich die Infantilen von den Schwachsinnigen. Sie sind leicht lenkbar und erziehbar, gutmütig und hilfsbereit. Die Schwachsinnigen dagegen sind zwar häufig auch gutmütig, wechseln aber außerordentlich schnell und können demselben, dem sie eben alles mögliche Gute erwiesen haben, schweren Schaden zufügen. Sie

sind jähzornig und unberechenbar. Sie sind schwer lenkbar und stets nur auf ihren eigenen Vorteil bei ihrem egocentrischen Denken bedacht.

Die Formen des psychischen Infantilismus, der mit einem körperlichen Infantilismus verknüpft ist, sind für den geübten Untersucher gewiß nicht schwer zu erkennen. Schon die Abweichung der Körpergröße von der Norm, sei es nach unten oder oben, gibt einen Fingerzeig. Dagegen sind die Formen des psychischen Infantilismus, denen jedes körperliche Zeichen fehlt, nicht leicht zu erkennen. Ich glaube aber, daß sie sehr viel häufiger vorkommen, als man im allgemeinen annimmt. Sie werden nicht häufig in die Hände des Arztes dieser Entwicklungshemmung wegen geraten, wohl aber, weil andere Beschwerden und Krankheiten sie zum Arzt führen. Natürlich kann es dann wichtig sein, diese Menschen richtig zu beurteilen, um sie in entsprechender Weise zu behandeln, ebenso wie es von Belang ist, eine Patientin, die etwa an einem Magengeschwür erkrankt und zugleich hysterisch ist, von vornherein psychisch so zu behandeln, daß daraus nicht schwerere Schädigungen und eine Verstärkung der Hysterie entsteht. Bedeutungsvoller erscheint mir aber die Erkenntnis dieses Typus in sozialer und krimineller Hinsicht. Der Arzt wird nicht selten Gelegenheit haben, die Familie aufklären zu müssen über den Infantilismus eines Angehörigen, der bei seiner ganzen Veranlagung nicht im stande ist, in schweren Berufen den Kampf ums Dasein aufzunehmen und dort Genügendes zu leisten, der aber in einfachen Verhältnissen sicher vollauf seine Pflicht tun und sich behaupten wird. Dabei ist auch noch die Suggestibilität dieser Menschen in Anrechnung zu bringen. Es liegt die Gefahr vor, daß solche Menschen, wenn sie in kompliziertere Lebensverhältnisse kommen, dem Einfluß anderer Menschen, dem sie sich ja nicht entziehen können, leicht unterliegen und dadurch vermögensrechtlichen Schaden erleiden. Diese Suggestibilität kann aber auch in krimineller Hinsicht von Bedeutung werden. Man sollte solche Infantile vor Gericht wie Kinder behandeln, sowohl als Zeugen, wie dann, wenn sie selbst als Angeklagte zu erscheinen haben. Die Bedeutung der kindlichen Zeugenaussagen ist ja in den letzten Jahren vielfach experimentell in das rechte Licht gesetzt worden. Und wer die Art der Zeugenfragen kennt, weiß, wie häufig Pressionsfragen im Sinne *Binets* vor Gericht gestellt werden, trotzdem es ja direkt verboten ist. Sie sind es aber gerade, die bei den Infantilen zu den ungünstigsten Resultaten führen. Kommt dann noch die Ängstlichkeit und Furchtsamkeit solcher Menschen hinzu, so müssen solche Zeugenaussagen vollkommen wertlos sein. Als Kriminelle werden sie vor allen Dingen durch ihre Beeinflußbarkeit vor Gericht geführt werden, weil andere Menschen sie verleiten und mißbrauchen. Bei der speziellen Veranlagung der Infantilen wird es kaum zu Roheitsdelikten oder zu Verbrechen gegen die Person kommen, wohl aber werden sie gut und gerne zu betrügerischen Manipulationen mißbraucht werden können, zumal sie auch komplizierteren Dingen ganz verständnislos gegenüberstehen. Ich glaube außerdem, daß es von Vorteil ist, wenn eine scharfe Scheidung auch vor Gericht zwischen Infantilen und Schwachsinnigen vorgenommen wird; denn sehr häufig wird ein Konflikt zwischen

Richter und Sachverständigen dadurch entstehen, daß Sachverständige derartige Kranke, in dem Bewußtsein, daß es sich um abnorme Menschen handelt, zu den Schwachsinnigen rechnen, ohne daß sie es dem Richter mit genügenden Beweisen belegen können, eben deswegen, weil diese Infantilen keine Schwachsinnigen sind. Dagegen würde der Richter geneigt sein, diese Kranken den Kindern gleichzustellen, wenn man ihm beweisen könnte, daß es sich um Infantile handelt.

Zum Schluß möchte ich noch auf ein Krankheitsbild zu sprechen kommen, dem vornehmlich von den Franzosen ein Infantilismus zu grunde gelegt wird. Beim Tic général nehmen die Franzosen, besonders *Brissaud*, *Feindel* und *Meige*, an, daß es sich um ein Kindlichbleiben der Psyche handelt. Ich möchte aber, ehe ich auf die Beschreibung der einzelnen Symptome des Tics eingehe, betonen, daß ich nicht glaube, daß allen Formen des Tics diese Psyche zu grunde liegt. Besonders die Formen, bei denen nur einzelne Tics etwa im Gesicht in Verbindung mit Kopfschmerzen auftreten, finden sich auch bei Menschen, deren psychisches Verhalten nicht infantil ist. Dagegen möchte ich auch mit *Feindel* und *Meige* annehmen, daß die ausgesprochenen Formen des Tics général vor allem bei Menschen vorkommen, deren Psyche mit entschieden infantilen Zügen behaftet ist. *Feindel* und *Meige* betonen, daß *Ytard* im Jahre 1825 die Beobachtung machte, daß Tickranke eine große Beweglichkeit des Gedankenganges und eine Leichtigkeit in Geist und Charakter haben, wie sie nur in der ersten Jugend vorkommt und dem vorgerückten Alter nicht entspricht. *Feindel* und *Meige* sind nun der Ansicht, daß jeder Tickranke die Züge eines Infantilen hat. Ich habe schon eben meine Einschränkungen gemacht. Sieht man aber derartige Tickranke schwereren Grades, so ist man häufig überrascht, wie hinter der Figur eines großen ausgereiften Mannes sich ein kindliches Wesen verbirgt. Neben einer guten Intelligenz zeigen sie eine große Launenhaftigkeit und Unbeständigkeit. Sie sind läppisch und kindisch, in ihren Stimmungen außerordentlich labil, so daß sie bald überaus lustig, bald aber wieder traurig sind. Sie können sich in keiner Weise beherrschen und müssen ihren Wünschen unmittelbar Folge leisten. Ich lasse hier einige Krankengeschichten, die *Feindel* und *Meige* in ihrem Buch über den Tic geben, folgen, weil sie außerordentlich instruktiv sind und typisch. Jeder, der viele schwere Tickranke zu sehen Gelegenheit hat, wird sich ähnlicher Fälle beim Durchlesen dieser Krankengeschichten erinnern. Der 13jährige N. leidet seit seinem 10. Jahre an einem Tic des Gesichtes, des Kopfes und der Schultern. Er ist klein, sehr gut gewachsen und ohne körperliche Anomalien, abgesehen von einer eigentümlichen Mischung von Braun und Blond in seinem Haar und Augenbrauen. Seine Zähne sind schlecht, stehen falsch, es sind noch viele Milchzähne vorhanden. Er hat nicht den geringsten Flaum von Scham- oder Achselhaaren. Seine Gesundheit ist gut; er hatte nur leichte Kinderkrankheiten, ißt und schläft gut.

Sein Charakter ist sanft, er ist für Durchschnittsanforderungen gelehrig. Doch ist er zuweilen für sein Alter übermäßig ungeduldig, reizbar und auf-

geregt. Seine Intelligenz ist ziemlich gut, aber er ist faul. Man muß ihn anziehen, ihm die Schuhe zubinden; er lernt leicht, vergißt aber sehr schnell. Sein Charakter ist ganz kindlich geblieben. Seiner Vernunft nach, sagt seine Mutter, ist er ein 7jähriges Baby. Seine Willensschwäche, sein Wankelmut, die Plötzlichkeit in seiner Gemütserregung sind wirklich wie in den ersten Kinderjahren. Es besteht ein offenbares Mißverhältnis zwischen seinem Geisteszustand und seinem wirklichen Alter.

In einer anderen Krankengeschichte berichten *Feindel* und *Meige* folgendes: Auch S. ist in einem Alter von 37 Jahren geistig das reine Kind, ein verwöhntes, lärmendes, träges und ungeduldiges Kind, das um ein Nichts in heftigen Zorn gerät oder schreit, schlägt, sich balgt, dann plötzlich in Tränen ausbricht, und das alles um den nichtigsten Vorwand, bei allerkleinsten Unannehmlichkeiten.

Es sind das natürlich hier sehr prägnante Beispiele. Nicht alle Fälle zeigen einen derartig ausgesprochenen Infantilismus. Man sieht bei manchen Tickranken eine sehr gute Intelligenz, manchmal auch ausgesprochene künstlerische Fähigkeiten. Sie sind lebhaft, geistvoll und voller Phantasie. Aber sehr deutlich tritt in vielen Fällen ihr Nachahmungstrieb hervor. In manchen Familien bringt einer dem andern den Tic bei. So berichtet *Oppenheim* von drei Generationen, bei denen die Frauen alle an Tic litten. Ich sah einen Vater und eine Tochter, wo der Vater den Tic von der Tochter erlernt und nachgeahmt hat: sicher ein ausgesprochenes Beispiel für das große Nachahmungstalent dieser Kranken. *Guinon* hat auf die Herabsetzung der willkürlichen Aufmerksamkeit bei Tickranken hingewiesen. Es ist ihnen unmöglich, sagt er, irgend einem Gegenstand dauernd mit Aufmerksamkeit zu folgen. Sie springen mit ihren Gedanken fortwährend von diesem zu jenem und vergessen jede Beschäftigung ebenso rasch wieder, wie sie sich schnell und eifrig daraufgestürzt haben. *Meige* und *Feindel* sprechen von einer gestörten Willenstätigkeit. Ich habe im Anfang dieses Aufsatzes die Psyche des Kindes geschildert und darauf hingewiesen, wie alle hervorspringenden Merkmale der kindlichen Psyche zurückgeführt werden können auf die Hemmungslosigkeit des Centralnervensystems.

Ich bin nun nicht der Ansicht, daß der Tic sich allein durch diese geistige Veranlagung erklären läßt. Ich finde bei allen derartigen Tickranken, die ich untersucht habe, Myalgien in der Hals- und Nackenmuskulatur. Die abnormen Sensationen, die durch diese Muskelspannungen hervorgerufen werden, führen bei den psychisch abnorm veranlagten Menschen, bei denen das Hemmungssystem schlecht ausgebildet ist, zu unzweckmäßigen Abwehrbewegungen, aus denen sich der Tic darstellt. Gerade aus der Art der Reaktion der Abwehrmaßregeln, die sie vornehmen, gerade daraus, daß sie glauben, daß z. B. ein Druck vor der Stirn durch ein Hochziehen des Frontalis behoben werden kann, tritt deutlich ihr ganzer Infantilismus hervor. Schon allein die Tatsache, daß bei diesen Kranken sich ein abnormer Bewegungsdrang ausbildet, spricht für den Infantilismus. Denn vor allem ist es das Kindesalter, in dem besonders abnorme Bewegungsarten zur Ausbildung kommen. Bewegungsanomalien im

höheren Alter sind recht selten, im Kindesalter dagegen um so häufiger. Ich weise hier nur auf den fast noch normalen Typus des Zappel-Philipps hin, ferner auf die verschiedenen Formen der Chorea, die der Chorea infectiosa, die mit dem Pubertätsalter fast verschwindet oder sehr selten wird, der Chorea electrica, die Salaamkrämpfe des Säuglingsalters und den in demselben Zeitalter entstehenden Schlaftic, wie ihn *Oppenheim* bezeichnet, die choreiformen Bewegungen der hysterischen und nervösen Kinder und die verschiedenen Unterarten der choreatischen und athetotischen Bewegungen bei der infantilen Cerebrallähmung, während diese Bewegungsanomalien bei den cerebralen Affektionen des höheren Alters sehr viel seltener sind. Die ersten Ticbewegungen, die ein solcher Kranker ausführt, sind unzweckmäßige Abwehrbewegungen, es entwickelt sich aber bald daraus eine Angewohnheit, die von den Kranken nicht mehr wahrgenommen wird, die nicht mehr in das Bewußtsein eindringt. Auch daraus spricht der psychische Infantilismus, denn Kinder neigen mehr als Erwachsene zu Angewohnheiten. Bekannt ist auch die Vorliebe der Kinder zur Wiederholung irgendwelcher Bewegungen und Rhythmen, die ihnen gefallen. Schon ganz kleine Kinder zeigen diese Vorliebe. Es erwächst also bei den schweren Formen der Tic auf der Grundlage eines psychischen Infantilismus. Die Hemmungslosigkeit, das Charakteristicum des Kindesalters, führt dazu, daß durch äußere Reize, wie sie vornehmlich durch die Myalgien gesetzt werden, unzweckmäßige Bewegungen hervorgerufen werden, die anfangs als Abwehrbewegungen gedacht sind.

Die Tickranken stellen aber nur eine Spezialität des psychischen Infantilismus dar. Ein großer Teil der sog. Déséquilibrés sind psychisch Infantile. So findet man auch bei den Kranken mit Zwangsvorstellungen derartig psychisch infantile Züge. Sie sind furchtsam und ängstlich wie die Kinder, hängen stets am Rockschoß eines andern, ihr Leben lang am Schürzenband der Mutter, so daß *Freud* und seine Schüler hier diese Unselbständigkeit durch Incestgedanken zu erklären suchen, bald sind sie von anderen Menschen abhängig, die sie lenken und leiten.

Noch ausgesprochener scheint mir aber der psychische Infantilismus bei einer Form der Nervosität zu sein, die man als die „Nervosität des einzigen Kindes" bezeichnen kann. In ihrer ausgesprochenen Form findet sie sich nur bei Menschen, die keine Geschwister gehabt haben, als einziges Kind aufgewachsen sind, oder die als erstes Kind viele Jahre ihrer Kindheit verbracht haben, ehe Geschwister nachgekommen sind. Das Krankheitsbild ist stets ein typisches, so daß man fast nach der Art der Schilderung und des ganzen Auftretens dieser Kranken die Diagnose stellen kann, daß es sich um einzelne Kinder handeln muß. Es sind verzogene, launenhafte, weichliche Menschen, die nur an sich denken, bei der kleinsten Gelegenheit außer sich geraten. Sie werden leicht zornig und sind dann wieder weichmütig, wobei sie reichliche Tränen vergießen. Sie malträtieren ihre Umgebung wie verzogene Kinder und müssen jeden Wunsch, sobald er auftritt, auf der Stelle erfüllt bekommen. Selbst wenn sie intelligent sind, sind sie doch nicht fähig, angestrengt und an-

dauernd zu arbeiten. Sie ermüden außerordentlich schnell. Es ist ganz gleichgültig, ob es sich um junge oder alte Menschen handelt, um reife Männer oder erst um Menschen in der Pubertät. Immer wieder findet man die gleichen Züge. Dazu kommt dann noch eine große Ängstlichkeit und Furchtsamkeit, besonders wenn es sich um Schmerzen handelt. Die kleinsten Dinge bringen sie schon aus dem Häuschen. Sie klagen und lamentieren nicht allein um die augenblicklichen Schmerzen, sondern sie sind von der Angst gepackt um die zukünftigen Schmerzen und Beschwerden, weil sie fürchten, daß die jetzigen nur die Vorläufer für noch größere sein können. Diese Furcht beherrscht sie so sehr, daß sie ihre ganze Umgebung damit quälen und sich und die anderen nicht zur Ruhe kommen lassen. Ich habe gerade hier auf diese Form besonders hingewiesen, weil sie die Genese dieses psychischen Infantilismus am besten erklärt. Bei der Nervosität des einzigen Kindes handelt es sich um den Ausdruck einer schlechten Erziehung. Sie sind verzogen worden von den ängstlichen Eltern, die in dem Kinde ein Sorgenkind sahen, weil sie fürchteten, es durch eine Krankheit oder durch eine Unvorsichtigkeit zu verlieren. Diese Kinder werden in Watte gepackt, es werden ihnen alle ihre Wünsche von den Augen abgelesen. Sie kennen nur ihr liebes Ich und wissen alle ihre Wünsche von den Eltern durch Drohungen, durch Anfälle zu ertrotzen. Sie haben es nicht gelernt, ihre Angst und Furcht vor allem Unerwarteten zu bemeistern, weil sie nicht mit dem Leben zusammengekommen sind, sondern stets vor allen Fährlichkeiten beschützt wurden. Sind dann noch die Eltern selbst nervös und zerfahren, so übertragen sich alle diese Eigenschaften durch die Nachahmung auf die Kinder, die sie dann in das spätere Alter mit übernehmen. Die gleiche Genese findet man auch bei den Tickranken. Auch hier sind die schwachen Eltern nicht im stande, die Kinder richtig zu erziehen. Ihre Ängstlichkeit und Sorgfalt um die Kinder, ihre Affenliebe läßt es nicht zu, den Kindern irgend etwas Unangenehmes zuzufügen, sie durch Pflichten zu zwingen, eine geregelte und geordnete Tätigkeit auszuführen. Denn durch die Erziehung wird der Hemmungsapparat ausgebildet, der notwendig ist zu einem normalen Funktionieren des ganzen Organismus. Hat doch das Gehirn schon an sich selbst die Fähigkeit, Widerstände auszubilden, die geeignet sind, Reize der Außenwelt abzuschwächen, so daß nicht zu starke Reaktionen auf diese Reize hin entstehen. Das sieht man vornehmlich bei bestimmten Formen der infantilen Cerebrallähmung, besonders im Gebiet des Kau- und Schluckapparates, bei dem trotz Ausfall ausgedehnter Gehirnpartien eine normale Funktion zu stande kommt.

Der außerordentliche Unterschied zwischen der psychischen Persönlichkeit eines Kindes und der des Erwachsenen scheint einzig und allein auf die Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen zurückführbar zu sein. Bekanntlich existiert neben der Samen und Ei erzeugenden Geschlechtsdrüse eine innere Drüse, welche vor allen Dingen, wie das vornehmlich die Versuche von *Steinach* bewiesen haben, eine starke Wirkung auf das Nervensystem ausübt. *Steinach* spricht von einer Erotisierung des Centralnervensystems durch die Pubertäts-

drüse, wie er den das innere Sekret liefernden Teil der Keimdrüse nennt. Er weist darauf hin, wie bei kastrierten Rattenmännchen, denen Ovarien transplantiert werden, der psychosexuelle Charakter weiblich wird. Ebenso gelingt, wenn auch schwerer, die Erotisierung des Centralnervensystems bei den maskulierten Weibchen in männlicher Richtung. Durch Austausch der Pubertätsdrüsen beim noch unreifen Individuum kann man den Geschlechtscharakter vollkommen umwandeln. Ich führe diese Versuche hier an, um zu zeigen, welche tiefgreifende Wirkung die Pubertätsdrüsen auf das Centralnervensystem ausüben. Sie machen aus dem spielerischen, nachahmungssüchtigen und suggestiblen Kind den reifen, kritischen, zielbewußten Menschen. Wie allerdings dieser Vorgang zu deuten ist, ist vorläufig nicht in allen seinen Einzelheiten klar. Halten wir uns aber vor Augen, daß beim Kinde ein labiles Gefäßnervensystem besteht und beim Weibe vor allen Dingen in der Menopause die Labilität des Gefäßnervensystems wieder stark in den Vordergrund tritt und daß ferner zur Zeit der Menstruation, also zu einer Zeit, wo ebenfalls die Geschlechtsdrüsen nicht in vollem Umfang funktionieren, eine solche Labilität des Gefäßnervensystems auftritt, so scheint mir die Wirkung der Pubertätsdrüsen darauf zu beruhen, daß sie eine gleichmäßige Arbeit des Gefäßnervensystems garantieren. Ich habe in meiner früheren Arbeit über den Infantilismus zu zeigen versucht, daß die Funktion der Ganglienzellen abhängig ist von den energetischen Vorgängen, die sich an den semipermeablen Membranen abspielen. *Nernst* hat zuerst für ein bestimmtes Gebiet zu berechnen gesucht, daß Konzentrationsunterschiede der Ionen an den semipermeablen Membranen zu Potentialdifferenzen und infolgedessen zu einem Potentialgefälle führen müsse und daß die Fortpflanzung der Energie in einer Ionenverschiebung zu suchen sei. Ruft aber eine stärkere oder geringere Konzentration an den semipermeablen Membranen der Zellen eines Sinnesorganes oder an denen der Ganglienzellen eine Veränderung des Potentialgefälles hervor, also ein Abfluß von Energie, so wird die Einrichtung eines Vasomotorensystems für das Gehirn verständlich. Der stärkere oder schwächere Zustrom infolge Erweiterung oder Verengerung der Gefäße bedingt eine Abnahme oder Zunahme der Konzentration. So wird es weiter verständlich, warum ein labiles Gefäßnervensystem auch zu einer Labilität des gesamten Centralnervensystems führt, besonders wenn man sich vor Augen hält, daß eine Hauptaufgabe des Centralnervensystems die eines Hemmungs- und Widerstandsorgans ist, das dazu berufen ist, die Reize der Außenwelt zu mindern und zu verhindern, daß die Reize von einer Bahn auf die andere übergehen. Die volle Reifung dieses Widerstandsorgans fällt aber in die Zeit des Eintrittes der Funktion der Pubertätsdrüsen. Aus dem spielerischen, nachahmenden und suggestiblen Kind wird der zielgerichtete und kritische Mensch. Denn schließlich kann doch die Nachahmung und die Suggestibilität, die ein potenzierter Nachahmungstrieb ist, nur da auftreten, wo die psychischen Widerstände gering sind, also beim Kind und beim infantilen Menschen. Die psychische Infantilität ist also im wesentlichen die Folge der geringen oder fehlenden Funktion der Pubertätsdrüse, sofern nicht, wie beim einzigen Kind

die Erziehung, die auch das Widerstandsorgan ausbilden soll, vollkommen versagt hat. Der körperliche Infantilismus hat dagegen mehrere Wurzeln, sei es, daß ihm die Wachstumsreize fehlen, weil Hypophyse oder Schilddrüse nicht arbeiten, so daß ein formaler Infantilismus entsteht, sei es, daß die Pubertätsdrüse nicht zur Entwicklung kommt, während die wachstumfördernden Drüsen andauernd arbeiten, so kommt es zu einer über die Norm dauernden Kindheit, zu einem materiellen Infantilismus, der im wesentlichen ein Dysgenitalismus ist, sei es endlich, daß die gesamte Versorgung der Zellen mit Nahrungsstoffen, vielleicht auch spezieller Nahrungsstoffe leidet, so kommt es zum dystrophischen Infantilismus.

Literatur: *C. Agostini,* Infantilismo distrofico e infantilismo mixedematoso da eredopellagra. Riv. di pat. nerv. e ment. **1902,** II. — *Ahlfeld,* Über infantile Becken. — *H. Albrecht,* Der asthenische Infantilismus des weiblichen Geschlechtes und seine Bedeutung für die ärztliche Praxis. Med. Klin. **1914,** X, S. 628. — *Aldrich,* Preliminary contribution to the chemistry of the infundibular portion of the pituitary body. Proc. Am. Phys. Soc. S. 23. — *R. Allers,* Zur Kenntnis der wirksamen Substanz in der Hypophysis. M. med. Woch. Nr. 29. — *L. Alquier* et *Theuveny,* Etat de l'ovaire de chiennes etc. Cpt. rd. soc. biol. à Paris. LXIV, Nr. 5, S. 217. — *E. Alterthum,* Die Folgezustände nach Kastration und die sekundären Geschlechtscharaktere. B. z. Geb. **1899,** II. — *Ammon,* L'infantilisme et le féminisme au conseil de revision. L'anthropologie **1896.** — *Anton,* M. kl. Woch. **1906;** Über geistigen Infantilismus. Festschr. f. Prof. Chiari. Leipzig **1908,** Braumüller; Hypertrophie des Gehirns mit Befunden von Thymusdrüse und Nebenniere. Wr. kl. Woch. **1902,** Nr. 50. — *Anton-Halle,* Die Formen und die Ursachen des Infantilismus. Zt. f. Psych. **1906,** LXIII. — *Aron,* Biochemie des Wachstums. Handbuch d. Biochemie. Erg.-Bd. **1913.** — *O. Ascarzi,* Contributo allo studio clinico del gigantismo infantile. Riv. di pat. nerv. e ment. **1912,** XVII, S. 385. — *Leon Asher* u. *Martin Flack,* Die innere Sekretion der Schilddrüse und die Bildung des inneren Sekretes unter dem Einfluß von Nervenreizung. Zt. f. Biol. LV. — *Aubry, Jeandelize, Richon,* A propos d'un type d'infantile à longs membres avec persistance des cartilages epiphys. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1906.** — *Ausset,* Gaz. hebd. de méd. et de chir. **1901.** — *Babinski,* Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de developpement des organes genitaux. Soc. de neur. 7. Juni **1900.** Rev. neurol. 15. Juni **1900.** — *Bartel,* Über die hypoplastische Konstitution. Ges. f. inn. Med. Wien **1908;** Wr. kl. Woch. **1908.** — *C. Bartolotti,* Distrofia endocrino-simpatica: ipogenitalismo con emilipomatosi diffusa della cute. Rif. med. **1913,** XXIX, S. 790. — *Basch,* Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. Jahrb. f. Kind. LXIV u. LXVIII. — *Battelli* u. *Stern,* Rech. sur la respir. élémentaire des tissus. — *Bayer,* Eine mydratisch wirkende Substanz in der Hypophyse. Ebenda **1909,** S. 835. — *G. Bayer,* Über den Einfluß einiger Drüsen mit innerer Sekretion auf die Autolyse. Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. Wien. CXVIII, H. 5—6, S. 181. — *Becker,* Über das Knochenwachstum eines Kastraten. A. f. Anat. u. Phys. **1899,** Anat. Abt. — *Berger,* Beitrag zur Kastration und deren Folgezustände. Diss. Greifswald **1901;** Körperliche Äußerungen psychischer Zustände. I, II, Jena **1904** u. **1907;** Zur Lehre der Blutcirculation in der Schädelhöhle, Jena **1901.** — *v. Bergmann,* Der Stoff- und Energieumsatz bei infantilem Myxödem. Zt. f. exp. Path. u. Ther. **1909,** V. — *Berkowitch,* De l'obésité d'origine génitale chez la femme. Thèse de Paris **1908.** — *Bertrand,* L'infantilisme dysthyreoidien. Ebenda **1902.** — *Biedl,* Innere Sekretion. Wien **1916,** Urban u. Schwarzenberg. — *W. Bieganski,* Ein Fall von Riesenwuchs bei einem 14jährigen Jungen (polnisch). Medycyna i Kronika **1913,** XLVIII, S. 472. — *W. Bigler,* Über einen Fall von erworbenem Riesenwuchs der rechten unteren Extremität. Berl. kl. Chir. **1914,** LXXXIX, S. 269. — *Binet,* La sugge-

stibilité. Paris **1900**; Perceptions d'enfants. Rev. phil. **1890**. — *V. de Bonis*, Action des extraits d'hypophyse sur la pression arterielle etc. A. ital. de biol. LII, Fasc. 1, S. 118. — *de Bonis* u. *Susanna*, Über die Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. Zbl. f. Phys. XXIII, Nr. 6, S. 169; De l'action des extraits d'hypophyse sur la pression artérielle etc. A. int. de phys. VII, S. 211. — *Bortz*, Nebennieren und Geschlechtscharakter. A. f. Gyn. LXXXVIII. — *Borchardt*, Erg. d. inn. Med. u. Kind. III. — *Bourneville*, A. de neur. **1886**, **1888**, **1890**; Soc. méd. des hôp. **1896/97**. — *Bourneville* et *Sollier*, Progrès med. **1887/88**; ebenda **1880**. — *Boyces* and *Beadles*, A further contribution to the study of the hypophysis cerebri. J. of path. and bact. **1893**. — *Bregmann* u. *Steinhaus*, Virchows A. **1907**, CLXXXVIII. — *Breton*, La syndrome infantilisme etc. Thèse de Lille **1901/02**. — *Breuer* u. *v. Seiller*, Über den Einfluß der Kastration u. s. w. A. f. exp. Path. L. — *Z. Brind*, Ein Fall von Riesenwuchs mit Atrophie der Geschlechtsorgane. A. f. kl. Chir. **1913**, CIII. — *Brissaud*, L'infantilisme vrai. Nouv. iconogr. de la Salp. **1907**, XX. — *Brissaud* et *Meige*, Type infantile du gigantisme. Ebenda **1904**, XVII. — *Bruneau*, Du nanisme mitral. Thèse de Paris **1904**. — *Bruno*, L'infantilisme. Gaz. degli osp. **1904**, Nr. 28. — *Buday* u. *Janco*, Ein Fall von pathologischem Riesenwuchs. D. A. f. kl. Med. **1898**. — *Bychowski*, Zur Diagnose und Therapie der Hypophysengeschwülste. D. med. Woch. **1909**, Nr. 36. — *Cagnetto*, Virchows A. CLXXVI, CLXXXVII. — *Calmette*, Cpt. rd. de l'Acad. d. sc. **1908**. — *Capitan*, Méd. mod. 14. Okt. **1893**; Bull. de la soc. d'anthropol. 18. Mai **1899**. — *Caro*, Wechselwirkung der Organe mit innerer Sekretion. Med. Kl. **1910**, Nr. 4. — *A. Carraro*, Über Hypophysisverpflanzung. A. f. Entwicklungsmech. d. Organismen. XXVIII, H. 2/3. — *Cassirer*, Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. **1907**, Karger. — *Chr. Champy*, Étude histologique du testicule d'un homme, qui présentait les charactères d'un castrat. Cpt. rd. soc. biol. à Paris. LXII. — *Cimoroni*, Sur l'hypertrophie de l'hypophyse cérébrale chez les animaux thyréoidectomisés. A. ital. de biol. **1908**, LXVIII, Fasc. 2, S. 387. — *Clairmont* u. *Ehrlich*, Über Transplantation der Hypophyse in der Milz. A. f. kl. Chir. LXXXIX, H. 3. — *Claude* et *Gougerot*, Sur l'insuffisance simult. de plusieurs glandes à secret int. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1907**; Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. I. Mitt. J. de phys. **1908**, X, Nr. 3, S. 469; Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. II. Mitt. Ebenda. **1908**, S. 505. — *A. Clerc*, Un cas de gigantisme eunuchoide. Bull. et mém. soc. méd. hôp. Paris **1913**, XXIX. — *Comte*, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyréoide. Zieglers B. **1899**, XXIII. — *Cronheim* u. *Cronheim*, Weitere Untersuchungen über die Bedeutung des Lecithins für den Stoffwechsel der Säuglinge. Zt. f. phys. u. diät. Ther. **1910**, XIV. — *Cunningham*, Transaction of the Roy. Irish Acad. 26. Januar **1891**. — *Cushing*, Sexual infantilism with Optic atrophy in cases of tumor affecting the hypophysis cerebri. J. of nerv. and ment. dis. **1906**; J. of amer. ass. Chicago. Ref. M. med. Woch. **1909**, Nr. 37, S. 1912. — *Cyon*, Quelques mots à propos de la contribution à physiol. de l'hypoph. de Ch. Livon. J. de physiol. **1909**, XI, Nr. 2. — *Czerny* u. *Steinitz*, Stoffwechselpathologie des Kindes. v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. II, 319 ff. — *Dale*, The action of extracts of the pituitary. Biochem. J. **1909**, IV, V, Nr. 9, — *Delille*, L'hypophyse. Paris **1909**. — *De Sanctis*, Rivista ital. de neuropat. **1910**, fasc. 2 e 3; Policlin., Sec. pat. **1910**, fasc. 35 e 36. — *M. Dietlein*, Ein Fall von halbseitigem Riesenwuchs. M. med. Hoch. **1914**, LXI, S. 130. — *Duckworth*, Notes on the Anatomy of an Eunuchoid man. J. of anat. Phys. XLI. — *Dupré* et *Pagniez*, Infantilisme dégénératif (Type Lorain) compliqué de dysthyreoidie pubérale (Type Brissaud). Nouv. iconogr. de la Salp. **1902**, S. 124. — *Ebstein*, Über Eunuchoidismus bei Diabetes insipidus. Mitt. a. d. G. **1912**, XXV, S. 441. — *Ehrlich*, Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin **1895**. — *Ehrmann*, Beiträge zur Physiologie der Nebennieren und über im Blut vorhandene Substanzen. D. med. Woch. **1908**, Nr. 18. — *Emile-Weil* et *Boyé*, Action différente des lobes hypophysaires sur la coagulation du sang chez l'homme et lapin. Cpt. rd. soc. biol. à Paris.

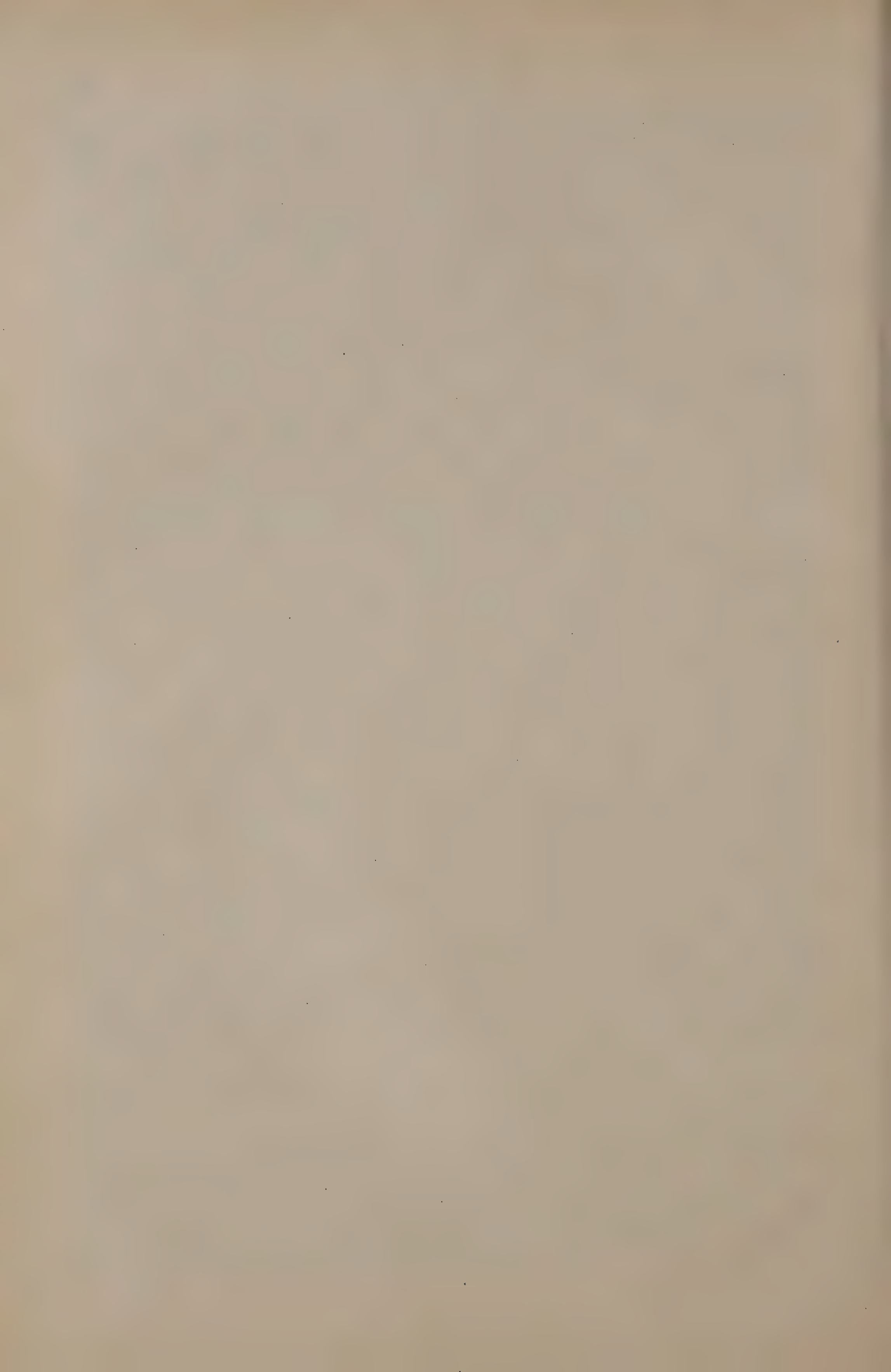
1909, LXVII, Nr. 29. — *v. Eiselsberg* u. *Frankl-Hochwart,* Über operative Behandlung der Tumoren der Hypophysisgegend. Neur. Zbl. **1907**; Ein neuer Fall von Hypophysisoperation bei Degeneratio adiposo-genitalis. Wr. kl. Woch. **1908**, Nr. 31. — *H. Eppinger, W. Falta* u. *C. Rudinger,* Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zt. f. kl. Med. LXVII, H. 5/6; Über den Antagonismus sympathischer und autonomer Nerven in der inneren Sekretion. Wr. kl. Woch. **1908**, Nr. 21. — *Erdheim* u. *Stumme,* 37. Chirurgenkongr. **1908**; Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. B. z. path. Anat. **1909**, XLVI, H. 1. — *Etienne, Jeandelize* et *Richon,* Malformations organiques multiples chez un castrat naturel. Cpt. rd. soc. biol. à Paris. LXII. — *Etienne* et *Parisot,* Athérome aortique et extrait d'hypophyse. Ebenda **1908**, Nr. 15; Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées extrait d'hypophyse etc. A. de méd. exp. **1908**, Nr. 4. — *Exner,* Beiträge zur Pathologie der Hypophyse. 81. Vers. D. Naturf. u. Ärzte. Salzburg **1909**. — *Falk,* Ein Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels u. s. w. A. f. Gyn. LVIII. — *W. Falta,* Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Wr. kl. Woch. **1909**, Nr. 30; Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin **1913**. — *Faneau de la Cour,* Le féminisme et l'infantilisme chez les tuberculeux. Thèse de Paris **1871**. — *Feindel* u. *Meige,* Der Tic. Leipzig **1903**, Franz Deuticke. — *O. Fellner,* Der Einfluß der Kastration und der Hysterektomie auf das spätere Befinden der operierten Frauen. M. med. Woch. **1909**, Nr. 14. — *L. Ferrannini,* Rif. med. **1900**; Über den von der Schilddrüse unabhängigen Infantilismus u. s. w. A. f. Psych. u. Nerv. **1904**, XXXVIII, H. 1. — *Fichera,* Sulla ipertrofica della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione. Policlinico **1905**. — *Finkelnburg,* D. Z. f. Nerv. XXI. — *F. Fodera* e *Pittau,* Studi sull'hypophysis cerebri, Gazz. di med. e chir. **1909**, VIII. — *Fournier,* Stigmates dystrophiques de l'hérédo-syphilis. Paris **1898**; Thèse de Paris **1898**. — *v. Frankl-Hochwart,* Die Diagnostik der Hypophysentumoren ohne Akromegalie. Wr. med. Woch. **1909**, XXXVII; Über Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. D. Z. f. Nerv. XXXVII. — *v. Frankl-Hochwart* u. *Fröhlich,* Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysins u. s. w. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1910**, LXIII. — *Freund,* Beiträge zur Histologie der Rippenknorpel. Breslau **1858**; Der Zusammenhang gewisser Lungenkrankheiten u. s. w. Erlangen **1859**. — *Freund* u. *Mendelsohn,* Der Zusammenhang des Infantilismus des Thorax u. s. w. Stuttgart **1908**. — *Freund* u. *von den Velden,* Handbuch d. inn. Med. Berlin **1912**. — *Fröhlich,* Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wr. kl. R. **1901**. — *Fuchs,* Verein f. Psych. u. Neur. Wien, 14. März **1905**; Wr. kl. Woch. **1905**. — *A. Fuchs,* Zur Frühdiagnose der Hypophysistumoren. Ebenda **1903**. — *Fürbringer,* Kastration als Unfallfolge. Mon. f. Unf. **1910**, 17. Jahrg. — *Gallavardin* et *Rebattu,* Impuissance, infantilisme tardif etc. Lyon méd. **1910**. — *Garnier,* Crytorchidie chez l'homme adulte stérile avec consercation de la fonction diastématique. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1909**. — *Gaston* et *Brouardel,* Pr. méd. 29. Juli **1896**. — *Gérard,* Thèse de Paris **1894**. — *Gibson,* Acad. de méd. 22. Mai **1900**. — *Gilbert, Garnier* et *Poupinel,* Soc. de biol. 29. Januar **1898**. — *Giuffrida-Ruggeri,* Considerazioni antropologiche sull'infantilismo etc. Monit. zool. ital. **1903**. — *Glaevecke,* Körperliche und geistige Veränderungen im weiblichen Körper nach künstlichem Verlust der Ovarien. A. f. Gyn. **1899**, XXXV. — *Ernest Godard,* Observations méd. et scientifiques. Egypte et Palestine. Paris **1867**, S. 115. — *R. Goldstein,* Über Eunuchoidie. Über familiär auftretende Entwicklungsstörungen der Drüsen mit innerer Sekretion und des Gehirns. A. f. Psych. **1913**, LIII, S. 2. — *Griffith,* The condition of the testes and prostata gland in eunuchoid persons. J. of path. Anat. **1894**, XXVIII. — *Groos,* Das Seelenleben des Kindes. Berlin **1904**, Reuther u. Reichard. — *Groß* et *Sengert,* Décollement épiphysaire chez un castrat naturel adulte. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1905**. — *Gruber,* Untersuchung einiger Organe etc. A. f. Anat. u. Phys. **1847**; Über die congenitale Anorchie beim Menschen. Med. Jahrb. LXVIII. — *Guerrini,* A. ital. de biol. **1905**. — *H. Guggenheimer,* Über Eunuchoide. Zugleich ein Beitrag zur Beeinflussung des Blutbildes durch Störungen der

Drüsen mit innerer Sekretion. D. A. f. kl. Med. **1912**, CVII, S. 518. — *Halban*, Die Entstehung der Geschlechtscharaktere. A. f. Gyn. LXX; Die innere Sekretion von Ovarien u. s. w. Ebenda LXXV; Über den Einfluß der Ovarien u. s. w. Mon. f. Geb. XII. — *Hallion* et *Alquier*, Modifications histologiques des glandes à sécrétions interne etc. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1908**, LXIV, Nr. 24. — *Hartmann*, Der Infantilismus. Vortrag in Graz, 19. Juni **1908**. — *Haß*, Infantilismus und Epiphyseolyse. Wr. kl. Woch. **1912**, XXV. — *Hegar*, Die Kastration der Frauen. Volkmanns S. CXXXVI—CXXXVIII; Korrelation der Keimdrüsen u. s. w. B. z. Geb. VII. — *Henderson*, On the relationship of the thymus to the sexual organs. J. of Phys. **1904**, XXXI. — *Hermanides*, Les affections parasyphilit. Paris **1903**, II. — *E. Hermann*, Demonstration von Ovarien beim Status lymphaticus, beziehungsweise hypoplasticus. Zbl. f. Phys. **1901**, XXIII; Die klinische Bedeutung der Veränderungen am weiblichen Genitale bei Status hypoplasticus (Bartel). Gyn. R. **1914**, VIII, S. 17; Ein Fall von hochgradiger Hodenatrophie bei normalen sekundären Geschlechtscharakteren. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. Wien **1914**, XII, S. 187. — *Herring*, Changes in the Pituitary Body after Removal of the thyroid. Br. med. j. **1908**, II, S. 583 (Sitzungsbericht). — *Herter*, Intestinaler Infantilismus. Leipzig und Wien **1909**. — *Hertoghe*, De l'hypothyreoide bénigne chronique ou myxoedème fruste. Nouv. iconogr. de la Salp. **1899**; Bull. Acad. Roy. de méd. de Belgique **1896/97**. — *Hill* u. *Nabarro*, On the exchange of blood-gases in brain and muscle during states of rest and activity. J. of Phys. **1895**, XVIII. — *H. Hinterstoißer*, Über einen Fall von angeborenem partiellen Riesenwuchs. A. f. kl. Chir. **1913**, CII, S. 297. — *Rahel Hirsch*, Schilddrüse und Glykosurie. Zt. f. exp. Path. u. Ther. **1908**, V, H. 2, S. 233. — *Hirtz*, Thèse de Paris **1836**. — *Hoche*, Die Imbecillität. Lehrbuch der Psychiatrie von Binswanger und Siemerling **1904**. — *Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig **1906**, Engelmann. — *Houghton* and *Merrill*, The diuretic action of adrenalin and the active principle of the pituitary body. J. of am. med. ass. **1908**, LI, Nr. 22. — *Hudoverning* et *Potovits*, Gigantisme précoce avec développement précose des org. génitaux. Nouv. iconogr. de la Salp. **1903**, XVI. — *Woods Hutchinson*, La glande pituitaire considérée comme facteur de l'acromégalie et du gigantisme. New York med. j. 21. Juli **1900**. — *Hutinel*, L'infantilisme. Gaz. hebd. de méd. **1902**, Nr. 4. — *Imoda*, A. di Psich. XVII. — *James*, Principles of Psychology. London **1901**, II. — *Jeandelize*, Insuffisance thyroidenne et parathyroidienne. Paris **1903**. — *Joffroy*, Discussion à la suite de la communication de Babinski. Soc. de Neur. de Paris, 7. Juni **1900**. — *Joris*, L'hypophyse au cours de la gestation. Bull. Acad. Roy. de méd. de Belgique. **1908**, XXII, Nr. 11. — *Josefson* u. *Lundquist*, Abnormes Längenwachstum u. s. w. D. Zt. f. Nerv. XXXIX. — *Josefson*, Studien öwer akromegalisch Hypophystumörer. Stockholm. — *Kassowitz*, Wr. med. Woch. **1902**. — *Kehrer*, Die Ursachen des Infantilismus. B. z. Geb. XV, 2; Embryonalismus, Fötalismus und Infantilismus. B. z. Geb. **1912**, XVII, S. 207. — *Kisch*, Über Feminismus männlicher lipomat. Individuen. Ebenda **1905**; Die Lipomatosis als Degenerationszeichen. Berl. kl. Woch. **1904**. — *Klose*, Neuere Thymusforschung. A. f. Kind. **1910**, I. — *Klose* u. *Vogt*, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Tübingen **1910**. — *Kochern*, A. f. kl. Chir. **1883**, XXIX. — *Kollarits*, Hypophysistumoren ohne Akromegalie. D. Z. f. Nerv. **1904**, XXVIII. — *Iutaka Kon*, Hypophysenstudien. Zieglers B. **1908**, XLIV. — *Kraus*, Ein Fall von congenitalem Vitium. Berl. kl. Woch. **1910**, Nr. 6; Die Ermüdung als ein Maß der Konstitution. Bibliot. med. **1897**. — *Kraus* u. *Friedenthal*, Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Ebenda **1908**, Nr. 38. — *Krückmann*, Adipositas universalis bei zwei Geschwistern. D. med. Woch. **1908**, S. 574. — *Kyrle*, Demonstrationen von Hoden beim Status lymphaticus, beziehungsweise hyperplasticus. Zbl. f. Phys. XXIII, Nr. 8. — *Laignel-Lavastine*, La corrélation des glandes à sécrétions interne et leurs syndromes plurigl. Gaz. des hôp. **1908**, Nr. 131, S. 1563. — *Lafayette B. Mendel*, Das Wachstum. Erg. d. Phys. Wiesbaden **1916**. — *Lange*, Sinnesgenüsse und Kunstgenuß. Wiesbaden **1903**, J. F. Bergmann; Über Gemütsbewegungen. 1887, Deutsch. — *Langer*, Wachstum des

menschlichen Skelets mit Bezug auf den Riesen. Denkschr. d. Kais. Akad. d. Wiss. Wien **1872**. — *Launois* et *Roy*, Études biol. sur les géants. Paris **1904**; Des relations qui existent entre l'état des glandes génit. mâles et le développement du squelette. Soc. de biol. 10. Januar **1903**; Gigantisme et castration. Rev. int. de méd. et chir. **1902**; Gigantisme et infantilisme. Nouv. iconogr. de la Salp. **1902**, XV. — *Launois*, Les sellules siderophilies chez la femme enceinte. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1903**; Thèse de Paris **1904**; Castration et atrophie de prostate. Assoc. franç. pour l'avancement des sciences. Congrès de Caen. **1894**. — *Laurent*, Leipzig **1896**. — *Lehmann*, Die Hauptgesetze des Gefühlslebens. **1892**; Körperliche Äußerungen psychischer Zustände. **1899—1905**. — *Lemos*, Magalhaes, Infantilisme et dégénérescence psychique. Nouv. iconogr. de la Salp. **1906**, XIX. — *Lichtwitz*, Über Wanderung des Adrenalins im Nerven. A. f. exp. Path. u. Pharm. **1908**, LVIII, H. 3/4, S. 221. — *Lillie*, Am. j. of phys. VII, 412. — *Ch. Livon*, Action des secrétions internes sur la tension sanguine. Montpellier **1909**, Delord-Boehm et Martial; Pénétration par la voie nerveuse de la sécrétion interne de l'hypophyse. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1909**, LXV, Nr. 38; Action différente des lobes hypophysaires sur le sang du chien. Ebenda **1909**, LXVII, Nr. 34; Contribution à la physiologie de l'hypophyse. J. de phys. et path. gén. **1909**, XI, Nr. 1; Presentation d'un chien hypophysectomisé. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1908**, LXIV, Nr. 8, S. 372. — *Loewy* u. *Kaminer*, Über das Verhalten und die Beeinflussung des Gaswechsels in einem Fall von traumatischem Eunuchoidismus. Berl. kl. Woch. **1916**, Nr. 41. — *Lortet*, Allongement des membres inférieurs à la castration. A. d'anthropol. crimin. Lyon **1896**, S. 361. — *Lucien*, Thymus et athrepsie. Cpt. rd. soc. biol. à Paris **1908**, LXIV, Nr. 12. — *Lucien* et *Parisot*, Influence sur la thyroide, des injections intraveineuse répétées d'extrait hypophysaire. Ebenda **1909**, LXVI, Nr. 14; Modifications du poids après la thymectomie. Ebenda **1909**, LXVI, Nr. 9; Variations ponderales de l'hypophyse consécutivement à la thyroidectomie. Ebenda **1909**, Nr. 1. — *H. Lundborg*, Professor G., Vassale och dennes betydelse för läran om den inre sekretionen. Några korta anteckningar. Upsala läkaref. Förh. N. F. XIII, H. 6. — *Lüthje*, Über die Kastration und ihre Folgen. A. f. exp. Path. u. Pharm. XLVIII, L. — *Marburg*, Zur Frage der Adipositas universalis bei Hirntumoren. Wr. med. Woch. **1907**, **1908**; Zur Kenntnis der normalen und pathologischen Anatomie der Zirbeldrüse. Arb. a. d. Neur. Inst. Wien. XVII. — *Marinesco*, Soc. de biol. 17. Juni **1896**. — *Martius*, Pathogenese innerer Krankheiten. **1900**. — *Paul Mathes*, Der Infantilismus, die Asthenie. Berlin **1912**. — *Matignon*, Les eunuques du Palais imp. de Peking. Bull. de la soc. d'anthropol. XCVI. — *Mayer*, Ein Beitrag zur Lehre von der Hypoplasie der Genitalien und vom Infantilismus u. s. w. Hegars B. z. Gyn. **1907**, XII; Hypophlasie und Infantilismus. B. z. Geb. XV, 3; Über die Beziehungen zwischen Keimdrüse und Hypophyse. A. f. Gyn. XC. — *Meige*, L'infantilisme, le féminisme et les hermaphrodites antiques. L'anthropol. **1895**; Sur le gigantisme. A. gén. de méd. **1902**; Sur les rapports réciproques de l'appareil sexuel et de l'appareil squelettique. J. des conn. méd. 14. Mai **1896**. — *Mendel*, Die Wechseljahre des Mannes. Neur. Zbl. **1910**, Nr. 20. — *Meyer*, Zur Theorie der Alkoholnarkose. A. exp. Path. XLII u. XLVI. — *Meyers*, *Milton*, Die Wirkung von intravenösen Injektionen von Hypophysenextrakt und Brenzcatechin sowie von einmaligen Adrenalininjektionen auf die Aorta von Kaninchen. Zbl. f. allg. Path. **1909**, XX, H. 2. — *Mingazzini*, Gesellsch. deutsch. Nervenärzte. Dresden **1907**; Ref. Neur. Zbl. **1907**. — *Moebius*, Über die Wirkungen der Kastration. Halle **1903**. — *Mohr*, Hypertrophie (markschwammartige Entartung?) der Hypophysis cerebri. Schmidts Jahrb. **1841**, XXX. — *P. Moreau*, Irrsinn im Kindesalter. **1889**, Übers. v. *Galatti*. — *Morlat*, Infantilisme et insuffisance surrénale. Thèse de Paris **1903**. — *Müller*, Die Blut- und Hämoglobinmenge und die Sauerstoffkapazität des Blutes u. s. w. Jahrb. f. Kind. **1910**, LXXII; Über die Beeinflussung der Menstruation durch cerebrale Herderkrankungen. Neur. Zbl. **1905**. — *Nazari*, Il Policlinico **1906**; Ref. Zbl. f. allg. Path. **1908**, XIX. — *Nernst*, Pflügers A. **1902**, XCII, S. 521. — *Neurath*, Über „Fettkinder". Wr. kl. Woch. **1911**, Nr. 2. — *v. Noorden*, Die Fettsucht. Nothnagels Path. u. Ther. VII. — *B. Onuf*,

A study of eunuchoidismus in its various aspects and its bearing on other pathological states. Am. journ. of derm. and gen.-ur. dis. 1912, XVI. — *Oppenheim*, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin. — *Ortner*, Angeborene regelwidrige Enge des Aortensystems. Wr. kl. Woch. 1891, Nr. 1/2. — *Overton*, Studien über Narkose. 1901. — *Pal*, Über permanente Hypertonie. Med. Kl. 1909, Nr. 35/36; Zur Kenntnis der Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefäße. Zbl. f. Phys. 1909, XXIII, Nr. 8; Über die Gefäßwirkung des Hypophysenextraktes. Wr. med. Woch. 1909, Nr. 3. — *Papillaut*, Mode de croissance d'un géant. Bull. de la soc. d'anthropol. 1899. — *Parhon* et *Goldstein*, Les sécrétions int. Paris 1909; Recherches anatomo-pathologiques sur la glande thyroide et l'hypophyse dans 2 cas de rhumatisme chronique. Rev. neur. 1908, S. 863 (Sitzungsbericht). — *Parhon* et *Zalplacta*, Sur un cas de gigantisme précoce avec polysarcie excessive. Nouv. iconogr. de la Salp. 1907, XX. — *Parisot*, Actions de l'extrait de thymus sur la pression artérielle. Cpt. rd. soc. biol. à Paris 1908, LXIV, Nr. 15; Essai destruction de l'hypophyse par un sérum hypophysotoxique. Ebenda 1909, LXVII, Nr. 36. — *Pende*, Klinischer Begriff und Pathogenese des Infantilismus. D. A. f. kl. Med. CV. — *Pepere*, Sur un système parathyréoidien accessoire (thymique) const. chez. quelques mammifères. A. ital. d. biol. IL, F. 3. — *Peritz*, Pseudobulbär- und Bulbärparalyse des Kindesalters. 1902, Karger; Lues, Tabes und Paralyse in ihren ätiologischen und therapeutischen Beziehungen zum Lecithin. Berl. kl. Woch. 1908; Zur Pathologie der Lipoide. Zt. f. exp. Path. u. Ther. 1910; Über Eunuchoide. Neur. Zbl. 1910, Nr. 23. — *Petit*, Sur les propriétés lécithinophiles des toxines tétanique et diphthérique. Cpt. rd. soc. d. biol. LXIV, Nr. 16. — *Pfister*, Die Wirkung der Kastration u. s. w. A. f. Gyn. LVI. — *Pflüger*, Ob die Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere vom Nervensystem abhängt? Pflügers A. CXVI. — *L. Pick*, Zur Einteilung und pathologischen Anatomie des partiellen Riesenwuchses, insbesondere über sein Vorkommen beim Säugetier. Zieglers B. 1913, LVII, S. 1. — *Pirsche*, De l'influence de la castration sur le dévelop. de squel. Paris 1902. — *Pittard*, La castration chez l'homme et les modifications qu'elle apporte. Cpt. rd. Ac. sc. 8. Juni 1903; La taille, le buste, le membre inf. chez les individus qu'ont subi la castration. Cpt. rd. soc. biol. à Paris. CXXXIX. — *W. Pokahr*, Über angeborenen partiellen Riesenwuchs mit besonderer Berücksichtigung eines Falles von Riesenwuchs der unteren Körperhälfte. Diss. Königsberg 1913. — *Popielski*, Über eine neue blutdrucksteigernde Substanz des Organismus, auf Grund von Untersuchungen von Extrakten der Glandula thymus u. s. w. Zbl. f. Phys. 1909, Nr. 5. — *Putnam*, Am. journ. of med. sc. 1898. — *I. Rebattu* et *L. Gravier*, Gigantisme eunuchoide. Étude des troubles de la sécrétion interne du testicule. Dissociation des sécrétions interne et externe du testicule. Retard de l'établissement de la sécrétion interne. Nouv. Icon. Salpêtr. 1913, XXVI, S. 257. — *Redlich*, Ein Fall von Gigantismus inf. Wr. kl. Woch. 1896. — *Reford* and *Cushing*, Is the Pituitary Gland Essential to the Maintenance of Life. Bull. of the John Hopkins Hosp. V, 20. April 1909. — *Reiß*, Die elektrische Entartungsreaktion. Berlin 1911, Jul. Springer. — *Richon* et *Jeandelize*, Remarques sur la tête osseuse des lapins adultes castres dans le jeune âge. Cpt. rd. soc. biol. à Paris 1905; Influence de la castration et de la résection du canal déférent sur le développement des org. génitaux ext. Ebenda 1903; Castration pratiquée chez le lapin. Ebenda 1905; Influence de la castration et de l'ovariotomie totales sur le développement des org. ext. chez le jeune lapin. Ebenda 1903. — *Richter* u. *Loewy*, Sexualfunktion und Stoffwechsel. Du Bois' A. LXXXIX. — *Rieger*, Die Kastration u. s. w. Jena 1900. — *Heinrich Rosenhaupt*, Ein Beitrag zur Klinik der Tumoren der Hypophysis. Berl. kl. Woch. 1903. — *Rubner*, Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung. Berlin 1908, Oldenbourg. — *Rubner* u. *Heubner*, Zt. f. Biol. XXXVI u. XXXVIII. — *Rummo* e *Ferrannini*, Geroderma genito-distrofica. Entità clin. etc. Rif. med. 1897. — *Saalecker*, Über Infantilismus und ähnliche Entwicklungsstörungen. Char.-Ann. 1913, XXXVII, S. 27. — *A. Saenger*, Über Eunuchoidismus. D. Z. f. Neur. 1914, LI, S. 178. — *Paul Sainton*, Un cas d'eunuchisme familial. Nouv. iconogr. de la Salp. 1902, XV. —

Sante de Sanctis, Gli Infantilismi. Studio nosografico e clinico. Roma **1905**. — *Schäfer,* The functions of the pituitary body. Proc. Roy. Soc. ser. B. **1909**, LXXXI, N. B. 550. — *Schloß,* Die Pathologie des Wachstums im Säuglingsalter. **1911**. — *Schüller,* Keimdrüsen und Nervensystem. Festschr. f. Obersteiner. Arb. a. d. neur. Inst. d. Wr. Univ. **1907**, XV u. XVI. — *G. Schwaer,* Zur Ätiologie des Späteunuchoidismus. D. med. Woch. **1914**, Nr. 19. — *Hugo Sellheim,* Kastration und Knochenwachstum. B. z. Geb. **1899**; Entwicklungshemmungen. Wiesbaden **1903**. — *Siegert,* Jahrb. f. Kind. **1901**, Nr. 4; Diagnose des Mongolismus und des infantilen Myxödems. 23. Kongr. f. inn. Med. München **1906**. — *Sommer,* Neur. Zbl. **1905**, Nr. 20. — *A. Souques,* Origine de l'infantilisme. Bull. et mem. soc. méd. des hôp. Paris **1912**, XXVIII, S. 135; L'infantilisme et l'insuffisance de la sécrétion interne du testicule. Rev. neur. **1912**, XX. — *Speck,* Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig **1892**. — *v. Stauffenberg,* Über Begriff und Einteilung des Infantilismus. M. med. Woch. **1914**, Nr. 3. — *Steinach,* Geschlechtstrieb und echt sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen. Zbl. f. Phys. **1910**, XXIV, Nr. 13. — *Stieda,* Über einen im jugendlichen Alter Kastrierten. D. med. Woch. **1908**. — *W. Sterling,* Klinische Studien über den Eunuchoidismus und verwandte Krankheitszustände: Späteunuchoidismus (Falta). Degeneratio genito-sclerodermica (Noorden). Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psych. **1913**, XVII, S. 235. — *Stiller,* Die asthenische Konstitutionsanomalie. Stuttgart, **1907**. — *Sutherland* and *Hunter,* Relations between the thyroid and pituitary body. Proc. of soc. exp. biol. med. **1909**, V, Nr. 1. — *Tandler,* Über den Einfluß der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äußere Erscheinung des Menschen. Wr. kl. Woch. **1910**, Nr. 13. — *Tandler* u. *Groß,* Über den Einfluß der Kastration u. s. w. A. f. Entwicklungsmech. **1909**, XXVII, 1; Untersuchungen an Skopzen und Anschauungen über die Beziehungen zwischen Keimdrüse, Thyreoidea, Thymus und Hypophysis. Neur. Zbl. **1909**, S. 953 (Sitzungsbericht); Eunuchoidismus. Wr. med. Woch. **1913**, LXIII, S. 1409. — *Thiebierge* et *Gastinel,* Un cas de gigantisme inf. Nouv. iconogr. de la Salp. **1909**. — *Thumin,* Beziehungen zwischen Hypophysis und Eierstöcken. Berl. kl. Woch. **1909**, Nr. 14. — *Volland,* Über Megalencephalie. A. f. Psych. XLVII, 3. — *Wagner,* Über die Kastration u. s. w. Schmidts Jahrb. CCLI. — *Walter,* Über die Bedeutung der Schilddrüse für das Nervensystem. Zbl. f. Neur. u. Psych. IV, H. 1. — *Weber,* Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper. Berlin **1910**, Jul. Springer; Über die Selbständigkeit des Gehirns in der Regulierung seiner Blutversorgung. A. f. Anat. u. Phys. **1908**; Über die Ursache der Blutverschiebung im Körper bei verschiedenen psychologischen Zuständen. Ebenda **1907**. — *Weiß,* Nervöse und psychische Störungen u. s. w. Ebenda, CCXXII. — *Wiehing,* Beiträge zur Frage des allgemeinen Riesenwuchses. D. med. Woch. **1903**. — *J. Wiesel,* Agenitalismus und Hypogenitalismus. Die Bindegewebsdiathese als Ursache multiglandulärer Störungen. (Insuffisance pluriglandulaire.) Lewandowskys Handb. d. Neur. **1913**, IV. — *Winterstein,* Über den Mechanismus der Gewebsatmung. Zt. f. allg. Phys. **1906**, VI, 6; Zur Kenntnis der Narkose. Ebenda I, 19; Zt. f. päd. Psych. u. Path., 1. u. 2. Jahrg. — *Ziehen,* Ideenassociationen des Kindes. Samml. v. Abhandl. a. d. Geb. d. pädagog. Psych. u. Phys. I, H. 6; Die Geisteskrankheiten des Kindesalters. Ebenda H. 1 u. 2.



Morbus Basedowii.

Von Priv.-Doz. Dr. **Albert Kocher**, Bern.

(Mit 12 Textabbildungen und 3 farbigen Tafeln.)

Geschichtliches.

Beobachtungen von *Basedow*scher Krankheit gehen schon 150 Jahre zurück. Aber die damaligen Beschreibungen sind ungenau und können nur auf atypische Krankheitsbilder bezogen werden. Eine Krankheit mit typischer Symptomenkombination beschrieb *Parry*[1] 1825 und brachte auch die Struma mit der Herzaffektion in Zusammenhang. Die Beobachtungen von *Flajani*[2], veröffentlicht im Jahre 1802, sind nicht so typisch, die Beschreibungen *Graves*[3], 1835 publiziert, sind sehr genau und betreffen auch typische Erkrankungen. *v. Basedow*[4] war der erste, der 1840 und 1848 auch den Exophthalmus, das merkwürdigste Symptom der Krankheit, mit der Struma und Tachykardie in Zusammenhang brachte. Er beschrieb aber auch, als zur Krankheit gehörend, die Mehrzahl der übrigen typischen Basedowsymptome. Insofern ist es gerechtfertigt, die Krankheit mit seinem Namen zu bezeichnen. Wir anerkennen aber ohneweiters, daß die Krankheit auch nach ihren ersten Beobachtern *Parry*- und *Grave*sche Krankheit genannt werden kann. Über die Pathogenese ist schon vorher und namentlich nachher eine Reihe von Vermutungen aufgestellt worden. Von den vielen Theorien hat sich bis heute die von *Aran*[5] 1860 begründete, in einem gewissen Sinne wenigstens, gehalten. Er erklärte das Leiden als eine Erkrankung des Sympathicus. Von *Moebius*[6] wurde 1886 die schon vorher von Chirurgen (*Kocher, Gauthier, Tillaux* und *Rehn*) ausgesprochene Theorie der Hyperthyreose des Basedow aufgestellt. Seit 1883, der Entdeckung der konstanten und unausbleiblichen Folgen des Schilddrüsenausfalls durch *Kocher*, sind die Arbeiten über die Schilddrüse ins Ungeheure angewachsen und unsere Erkenntnis der Physiologie und Pathologie dieses Organs ganz bedeutend gefördert worden, so daß die Schilddrüsenfrage eine der leitenden Fragen der Medizin geworden ist. Auch die Erkenntnis der *Basedow*schen Krankheit wurde durch diese Arbeiten bedeutend gefördert. Angesichts der funktionellen Beziehung der Schilddrüse zum sympathischen Nervensystem und angesichts der negativen anatomischen Befunde an diesem System ist die Sympathicustheorie in der Schilddrüsentheorie aufgegangen. Sie existiert, wie oben gesagt, nur noch in gewissem Sinne, insofern nämlich, als die Hyperthyreose das sympathische Nervensystem in einem Reizzustand erhält. Die von *Trousseau*[7], *Charcot*[8] und *Buschan*[9] vertretene Neurosentheorie des

Basedow hat von jeher, außer unter den Neurologen, wenig Anhänger gehabt, aus dem Grunde, weil damit nur eingestanden wird, daß die Pathogenese der Krankheit uns unbekannt ist. In neuerer Zeit ist eine ganze Reihe anderer Neurosen aus diesem Kapitel ausgeschieden, weil wir (namentlich dank der Erforschung der endokrinen Drüsen) die wirkliche Pathogenese derselben erkannt haben. So wird es noch anderen bisherigen Neurosen gehen.

Die Beziehungen der Schilddrüse zum Centralnervensystem erlauben uns, die Rolle, die das Nervensystem bei der *Basedow*schen Krankheit spielt, zu erklären, ohne daß wir eine unbekannte, d. h. anatomisch nicht nachweisbare primäre Erkrankung des Centralnervensystems (Neurose) anzunehmen brauchen (s. Pathogenese).

In neuerer Zeit wurde der Schilddrüsentheorie der *Basedow*schen Krankheit noch ein ätiologisches Plus hinzugefügt, nämlich die pathogenetische Bedeutung anderer Drüsen mit innerer Sekretion. *Sainton*[10] hat zuerst die Ansicht ausgesprochen, daß auch andere Drüsen mit innerer Sekretion beim Basedow funktionell erkrankt sind und pathogenetisch mitwirken, allerdings nur auf dem Umwege der Schilddrüse. Dieser Vermutung haben *Eppinger, Falta, Rudinger*[11] und *Heß* mit ihren Arbeiten über die Wechselbeziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion eine bestimmte Grundlage gegeben, und die neueren anatomisch-histologischen Untersuchungen haben auch, wenigstens in einer gewissen Zahl von Fällen, bestimmte Veränderungen ergeben. In vereinzelten Fällen waren übrigens schon früher pathologische Befunde an anderen Drüsen festgestellt worden, so an der Thymus (*Markham*[12], *Moebius*[6]). Heute besteht kein Zweifel mehr über die häufige Erkrankung auch anderer Drüsen außer der Schilddrüse bei *Basedow*scher Krankheit, jedoch erlauben uns unsere jetzigen Kenntnisse noch keine sicheren Schlüsse über ihre Bedeutung für die Ätiologie, Pathogenese und Symptomatologie der Krankheit. Was wir darüber wissen, findet sich in den Kapiteln über pathologische Anatomie, Physiologie, Pathogenese und atypische Formen der Krankheit. So viel ist schon heute sicher festgestellt, daß die Erkrankung der Schilddrüse das Krankheitsbild des typischen Basedow beherrscht und die Erkrankungen anderer Drüsen, im Vergleich mit der der Schilddrüse, nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Symptomatologie.

Wenn wir die Geschichte der *Basedow*schen Krankheit überblicken, so sehen wir, daß eigentlich lange vor dem klassischen Krankheitsbilde die atypischen Formen der Krankheit bekannt waren und daß es wesentlich das Verdienst *v. Basedows* ist, den typischen Morbus zuerst beschrieben zu haben. In neuerer Zeit hat man sich wieder viel mehr mit den atypischen Formen beschäftigt. *Sattler*[13] glaubt, daß in keinem Falle alle Symptome der Krankheit miteinander vorhanden sind, sondern daß die Diagnose nur aus der Gruppierung von einzelnen Symptomen zu stellen sei. Wir halten, namentlich in praktischem Sinne, nicht für glücklich, der Symptomatologie und Diagnose diesen Satz vorauszuschicken. Es gibt sehr zahlreiche Fälle von

*Basedow*scher Krankheit, bei der alle für die Krankheit charakteristischen Symptome vorhanden sind und nur diejenigen fehlen können, die allerdings die Krankheit sehr häufig begleiten, aber nicht pathogenetisch auf dieselbe Stufe zu stellen sind. Wir kennen ein typisches Bild der Krankheit, das wir als Vollbasedow (*Kocher*[14]) bezeichnen können. Auch *Sattler* sagt unmittelbar nach der Einleitung: Man kann eine vollständige und eine unvollständige Form der *Basedow*schen Krankheit unterscheiden. Als Vollbasedow ist folgendes ganz charakteristisches Krankheitsbild zu bezeichnen:

Fig. 116.



Typischer Vollbasedow.

Der Patient ist unruhig und hastig, wartet nicht gern in der Sprechstunde, spricht sehr rasch, hat ein gerötetes Gesicht, kongestioniertes Aussehen, die Haut ist schweißig oder feucht, die Lidspalten sind weit geöffnet, der Bulbus mehr oder weniger vortretend, das obere Lid retrahiert, der Blick beim Fixieren starr, sonst sehr unstet, die Augen sind glänzend, wie im Fieber, die Haare spärlich, eher trocken, der Patient klagt über den Haarausfall, die ausgestreckte Hand zeigt feinschlägigen Tremor, ebenso das gestreckt erhobene Bein. Die Haut ist feucht. Der Patient ist magerer geworden, der Panniculus ist spärlich, die Muskulatur mäßig. Starke Pulsation am Halse, in der Gegend des Spitzenstoßes und im Epigastrium. Die Schilddrüse ist mehr oder weniger vergrößert, pulsiert, ihre oberen Arterien sind deutlich fühlbar, mit dem Stethoskop, oft schon mit dem Finger ist Schwirren und Blasen wahrzunehmen, meist über der ganzen Struma, am stärksten über den Arterien. Die Lippen sind rot, die Zunge rot und rein, der Appetit gut, starker Durst. Patient klagt über häufigen Stuhlgang oder Durchfall, hie und da Brechreiz, über schlechten Schlaf oder Mühe einzuschlafen, über große Müdigkeit oder Ermüdbarkeit. Der Puls ist frequent, celer, von guter Spannung. Im Urin findet man nichts Abnormes. Im Blute ist eine relative oder absolute Lymphocytose auf Kosten der neutrophilen Leukocyten vorhanden.

Aus diesen Symptomen ist mit Leichtigkeit die Diagnose zu machen, und zwar diejenige eines floriden Vollbasedow.

Fehlt nun das eine oder andere oder mehrere der genannten Symptome, so können wir von einem unvollständigen Basedow sprechen. Es handelt sich dann darum, 1. den Kranken wiederholt zu untersuchen, ob die fehlenden Symptome zeitweise doch vorhanden sind oder hervorgerufen werden können; 2. die einzelnen Symptome genauer zu studieren, ob sie der Krankheit entsprechen, und auf seltenere Erscheinungen der Krankheit zu fahnden; und 3. sich zu fragen und aus der Krankengeschichte und durch Beobachtung festzustellen, aus welchem Grunde die Krankheit eine unvollständige ist.

Wir geben deshalb zuerst eine genauere Beschreibung aller Krankheitssymptome.

Die einzelnen Symptome der Krankheit.

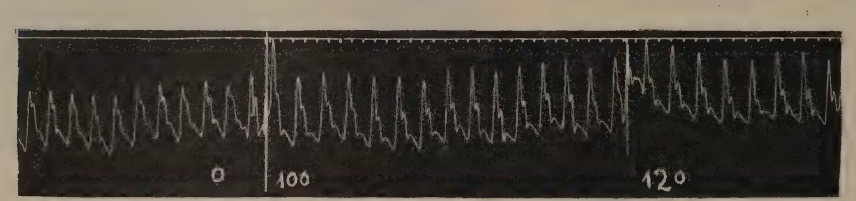
Als Kardinalsymptome werden bezeichnet diejenigen des Herzens, der Augen, die Struma und der Tremor.

Herzsymptome.

Es gibt keine Fälle von Basedow, bei welchen die Herzsymptome dauernd vollständig fehlen.

Das vornehmste ist die Tachykardie, die gewöhnlich sehr früh auftritt und wenigstens vorübergehend sehr hohe Frequenz erreicht, bis über 200 pro Minute. Sie ist fast immer auch in der Ruhe sehr deutlich, ist aber ziemlich großen Schwankungen unterworfen, durch psychische und körperliche Einwirkungen sehr beeinflußbar. Der Spitzenstoß ist oft sehr stark von weitem

Fig. 117.



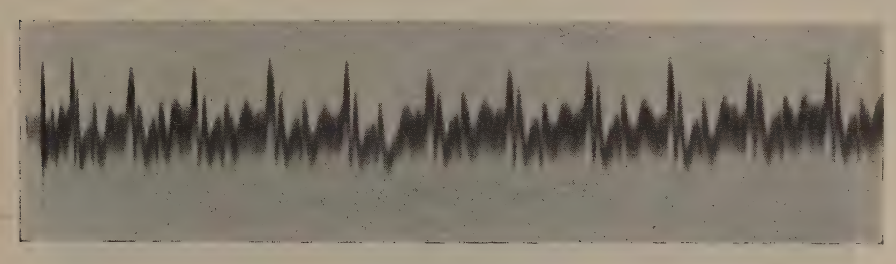
Sphygmogramm des Pulsus celer bei Basedow.

sichtbar verbreitert, so daß die ganze vordere Thoraxwand pulsiert. Keineswegs immer ist mit der Tachykardie das subjektive Gefühl des Herzklopfens verbunden. Es ist auch keineswegs immer proportional mit dem Grade der Tachykardie. Der Puls ist celer, zeigt eine gute Füllung und Spannung, ist regelmäßig. Eine dauernde Veränderung des Blutdrucks ist bei Basedow nicht häufig. Es gibt Fälle mit erhöhtem Druck und solche mit vermindertem. Der letztere meist nur, wenn Veränderungen des Herzmuskels vorhanden sind. Der Blutdruck schwankt aber bei Basedowkranken sehr (*Kraus*[15]), durchschnittlich mehr als bei Gesunden.

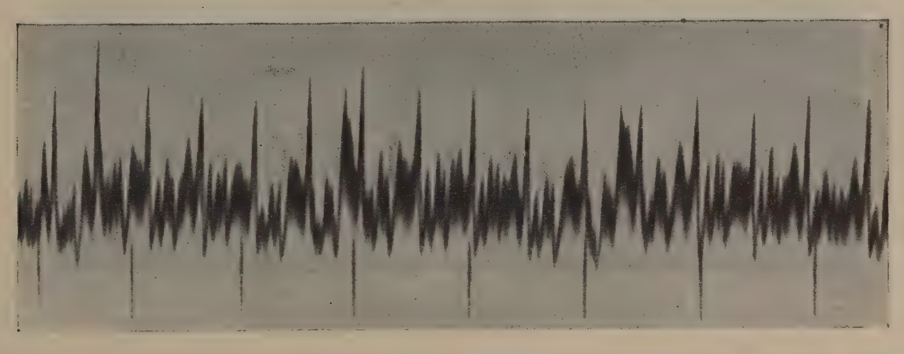
Der objektive Befund am Herzen ergibt gewöhnlich in beginnenden unkomplizierten Fällen keinerlei Veränderungen. Wenn starke Tachy-

kardie vorhanden ist, so finden sich sehr häufig systolische Geräusche meist nur an der Herzbasis, speziell an der Pulmonalis, öfters auch an der Spitze. Ferner sind auch in Anfangsfällen die Herztöne oft laut, namentlich die zweiten Aorten- und Pulmonaltöne laut abklappend. Bei längerer Beobachtung der Kranken läßt sich feststellen, daß diese Geräusche meist nicht konstant vorhanden sind und in der Intensität wechseln. Uns ist es aufgefallen, daß die Geräusche am Herzen mit dem Grade der Tachykardie ab- und zunehmen. Dies würde dafür sprechen, daß sie von der Strömungsgeschwindigkeit abhängig sind.

Fig. 118.



a) Normale Kurve.



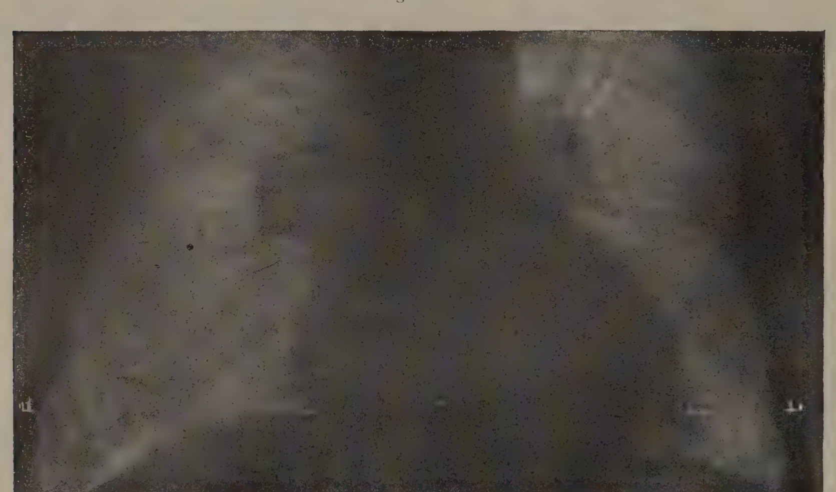
b) Kurve bei Basedow.
Flammenkardiogramm nach *Bürgi*.

In den Anfangsfällen ist meist eine dauernde Zunahme des Herzvolumens nicht vorhanden. Dagegen sind akute Erweiterungen, namentlich nach Anstrengungen und Aufregungen, bei längerer genauerer Beobachtung der Kranken gar nicht selten und sicher festzustellen. In länger dauernden Fällen fehlt eine Dilatation und Hypertrophie des Herzens fast nie. Sie betrifft nach unseren Erfahrungen den linken sowohl als den rechten Ventrikel, nach *Kraus* meist das ganze Herz. Nicht sehr hochgradige Veränderungen des Volumens sind sehr häufig schwankend und fast ausnahmslos vollständig rückbildungsfähig, wie wir uns bei zahlreichen, durch Operation geheilten Basedowkranken überzeugen konnten.

In sehr schweren oder namentlich sehr lange dauernden Fällen kommt es zu den hochgradigsten Veränderungen des Herzvolumens, die überhaupt beobachtet worden sind. In diesen Fällen können sich die schlimmsten Circulationsstörungen einstellen, an denen viele Basedowkranke, bei geringer Veranlassung: Angina, Bronchitis, Überanstrengung etc., zu grunde gehen.

Bei hochgradiger Volumenveränderung stellt sich Asystolie und Arhythmie ein, kardiale Dyspnoe, recht oft Druck und Schmerzen in der Herzgegend, Paroxysmen, Angstgefühl bis Angina pectoris. Unserer Ansicht nach ist aber dabei fast stets eine Myokarditis mit im Spiel. Wir haben in allen schweren Fällen und namentlich Spätfällen ausnahmsweise bei denen, die ohne Operation ad exitum kamen, eine mehr oder weniger hochgradige Verfettung des Herzmuskels konstatiert (s. pathologische Ana-

Fig. 119.



Herzdilatation bei Basedow in vorgerücktem Stadium.

tomie). Als ein wichtiges und den Patienten oft sehr lästiges Symptom des Gefäßsystems ist das starke Pulsieren, namentlich der Carotiden, der Bauchaorta (epigastrische Pulsation) und namentlich der Schilddrüsenarterien (s. u.) zu erwähnen. *Gerhardt* hat auch über peripheren Arterien starke Pulsation und Doppeltöne wahrgenommen. Wir haben dies nur selten bestätigen können. Die Pulsation der Netzhautarterien ist von *Becker* beschrieben worden. Eine Pulsation oder besser Undulation der großen Halsvenen, namentlich der Venae jugulares externae, ist häufig vorhanden. Spontane Blutungen bei Basedow sind nicht häufig und gehören nicht zum Bilde der Krankheit. Wenn sie aber vorhanden sind, so sind sie ziemlich stark. Nach Traumen treten leicht Blutergüsse auf, oft nach geringfügigen unbemerkten Stößen etc. Vornehmlich an den Gefäßen der Thyreoidea ist die Dünnwandigkeit und Zerreißlichkeit den Chirurgen schon

längst bekannt. Daß Blutungen bei Basedow schwerer stillbar sind, ist auch bekannt. An den Gefäßwänden sind keine anatomischen Veränderungen nachgewiesen worden. Die Dünnwandigkeit beruht auf einfacher Dilatation. Das Blut der Basedowkranken gerinnt langsamer (*Kocher*[16], *Kottmann*[17]), siehe noch unten.

Die Struma.

Daß es einen Basedow ohne Struma gibt, ist bisher niemals per autopsiam oder intra operationem festgestellt worden. Es ist diese Annahme definitiv fallen zu lassen, da *Kocher* bei 1250 Basedowoperationen ohne Ausnahme eine Vergrößerung der Schilddrüse vorfand.

Die Größe der Schilddrüse ist aber eine sehr verschiedene, und bei ein und demselben Kranken kann die Schilddrüsenschwellung erheblichen Schwankungen unterliegen. Die Basedowfälle, bei denen geringe diffuse Vergrößerungen der Schilddrüse vorliegen, sind nicht selten. Klinisch sind diese Strumen nicht immer als solche nachzuweisen. Wir verfügen über eine ganze Anzahl von Fällen, wo klinisch eine Vergrößerung der Schilddrüse nicht mit Sicherheit nachzuweisen war. Intra operationem zeigten sich die Seitenlappen ganz bedeutend nach hinten entwickelt, die Trachea und den Larynx am seitlichen hinteren Umfang umwachsend, so daß nach der Excision quasi ein Ausguß der Trachea in der Drüse gefunden wird, welch letztere an Volumen und Gewicht die Norm um das 2—3fache übersteigt. Diese Strumen findet man namentlich in Anfangsfällen, bei langsamem Beginn der Krankheit. Von dieser Größe der Struma finden wir bei Basedow alle Übergänge bis zu Lappen, welche 12:8:4 *cm* messen. Es ist ferner schon lange bekannt, daß auch knotige Strumen in den verschiedenen Formen bei Basedow vorkommen. Wir[18] haben zuerst den Beweis erbracht, daß auch in den Knotenstrumen für Basedow charakteristische Veränderungen gefunden werden. Von großer Bedeutung ist ferner der Nachweis, daß auch bei einer großen Anzahl der diffusen Basedowstrumen schon vor dem Basedow eine diffuse Struma colloides bestanden hat. Dieser Umstand ist zu beachten, wenn hervorgehoben wird, daß die Größe der Struma dem Grade der Erkrankung nicht proportional ist. Wenn wir aber die pathologische Histologie und Physiologie der Basedowstruma betrachten, so hat diese Tatsache gar nichts Erstaunliches.

Das klinisch wichtigste Charakteristicum der Basedowstruma ist ihre Blutfüllung, welche nicht so sehr Arterien und Venen betrifft, als viel mehr die Capillaren. Wir[18] haben deshalb schon vor 10 Jahren den Namen Struma teleangiectodes für die Basedowstruma vorgeschlagen. Klinisch äußert sich die Blutfüllung in der Expansivpulsation der ganzen Drüse und den Geräuschen über der Drüse und besonders über den Arterien, seltener über den Venen. Diese Gefäßgeräusche sind stets systolisch, in exquisiten Fällen anhaltend. Vielfach sind sie als Schwirren sehr deutlich zu fühlen. Es ist wohl zweifellos, daß die Geräusche von dem rascheren Blutstrom, der von weiteren in engere Bahnen fließt, erzeugt werden. Die

Gesamtheit dieser Erscheinungen fassen wir als vasculare Symptome der Basedowstruma zusammen (*Kocher*[18]). Sie sind in verschiedener und wechselnder Intensität vorhanden, sie fehlen in keinem floriden Basedowfalle. Bei atypischen Fällen und im weiteren Verlauf der Krankheit können die vasculären Symptome fehlen. Die Konsistenz der Basedowstruma ist nicht leicht festzustellen, aus dem Grunde, weil die Blutfüllung die eigentliche Konsistenz maskiert. Es ist charakteristisch, daß die Struma teleangiectodes Basedowiana sich bei oberflächlicher Palpation weich anfühlt, bei stärkerem Druck das Blut entleert wird und eine derbe Konsistenz nachgewiesen werden kann. Diese letztere Konsistenz wechselt aber je nach dem noch vorhandenen Kolloidgehalt der Struma, sie ist bei viel Kolloid derb elastisch, bei fehlendem Kolloid derb, der Konsistenz eines epithelialen Tumors sich nähernd. Pathologisch anatomisch ist sie stets derb oder derb elastisch, die oberflächliche, weiche klinische Konsistenz ist nicht nachzuweisen, da das Blut entleert ist. Charakteristisch für die Basedowstruma ist die mit dem Grade der Krankheit proportional gehende Schwankung im Volumen der Struma, resp. Schwankung der Blutfüllung und mit ihr der vasculären Symptome. Auch bei der Knotenstruma ist das Auftreten vasculärer Symptome für Basedow diagnostisch wichtig, jedoch ist die Expansivpulsation viel seltener. Drucksymptome der Struma auf die Trachea, die Gefäße und Nerven sind bei Basedow relativ selten, kommen aber vor. Bei Knotenstruma sind sie häufiger. Die sehr häufige Dyspnoe der Basedowkranken bei Anstrengung ist kardialen resp. kardiovasculären Ursprungs.

Fig. 120.



Typischer Basedow mit Knotenstruma.

Ein zwar nicht konstant vorhandenes, aber in Frühfällen sehr häufiges Symptom ist die Druckempfindlichkeit der Struma. Sie ist viel häufiger bei diffusen Strumen und häufiger bei kleinen und mittelgroßen als bei großen Drüsen. In akuten Fällen ist sie häufiger als in langsam beginnenden, oft ist sie bloß umschrieben.

Symptome der Augen.

Das von jeher auffälligste Symptom der *Basedow*schen Krankheit ist der Exophthalmus.

Der Exophthalmus fehlt in einer ziemlich großen Zahl (20—30%) der typischen Basedowfälle. Er ist am häufigsten und stärksten bei akut und heftig einsetzenden Fällen und tritt hier auch sofort oder sehr rasch sowie von Anfang an ziemlich hochgradig auf. Er fehlt am häufigsten bei ganz langsamem Beginn der Krankheit. Der Exophthalmus schwankt im Grade, wenigstens im Anfang der Krankheit. Er ist oft nur vorübergehend, meist bei akuten Schüben oder Exacerbationen vorhanden. Entschieden häufiger und am stärksten ist er beim neurogenen Basedow, allerdings wohl deshalb, weil dieser vielfach akut und stark einsetzt. Rein einseitiger Exophthalmus ist selten, häufig ist er einseitig stärker. Die Seite des stärkeren Exophthalmus fällt nicht immer mit der Seite der größeren Struma zusammen, wohl aber fast immer mit der Seite der stärker vascularisierten Strumahälfte.

Fig. 121.



Typischer Basedow ohne Exophthalmus.

Von ganz wesentlicher Bedeutung ist es festzustellen, ob der Grad des Exophthalmus wechselt, nicht sowohl in klinischer als vielmehr in prognostischer Hinsicht, denn, falls der Grad der Protrusio bulborum wechselt, so ist mit der Besserung der Krankheit auch sicher ein Zurückgehen des Exophthalmus zu erwarten. Ist aber der Exophthalmus stabil, so darf man nur in Frühfällen, d. h. früh zur richtigen Behandlung kommenden Fällen, auf ein völliges Zurückgehen des Exophthalmus hoffen. Schwankt der Grad des Exophthalmus deutlich, so ist auch in sehr hochgradigen Fällen (wir kennen einen Fall mit zeitweiser Luxatio bulbi) ein vollständiges Zurückgehen möglich. In prognostischer Beziehung ist der einseitig stärkere Exophthalmus ungünstiger, denn, wenn auch ein Zurückgehen des Exophthalmus erfolgt, so bleibt doch meist eine Differenz in der Größe der Augen bestehen (s. auch bei Lidsymptomen). Gerade für die Schwan-

kungen im Grade des Exophthalmus und für die Beurteilung der therapeutischen Besserung ist, wie *Sattler*[13] mit Recht sagt, ein genaues Maß mit Exophthalmometer notwendig.

Druck und Schmerzgefühl hinter den Augen wird mit und ohne Exophthalmus angegeben. Sehr wichtig ist das Glänzen der Basedowaugen (*Kraus*). Die Augen glänzen wie im Fieber. Dieses Zeichen ist namentlich in den Fällen, wo kein Exophthalmus besteht, und in den Anfangsstadien sehr wichtig. Der Blick der Basedowkranken ist ein unsteter, beim Fixieren aber ein starrer.

Fig. 122.



Basedow mit einseitigem Exophthalmus.

Die Lidsymptome der *Basedow*schen Krankheit sind charakteristisch, wenn auch nicht specifisch. Sie kommen auch ohne Exophthalmus vor. Hochgradigen Exophthalmus ohne Lidsymptome im floriden Stadium gibt es nicht, wohl aber bei abgelaufenen Fällen mit fixiertem Exophthalmus. Überhaupt fehlen während des ganzen Verlaufs der Krankheit der Exophthalmus und die Lidsymptome fast niemals ganz. Auch die Lidsymptome können einseitig oder wenigstens einseitig deutlicher vorhanden sein.

Das Klaffen der Lidspalte, ein fast ebenso auffälliges und häufigeres Symptom als der Exophthalmus, hat *Dalrymple*[19] zuerst beobachtet. Wir möchten hierzu, entgegen den Beobachtungen *Sattlers*, erwähnen, daß auch das untere Lid nicht selten retrahiert ist. Auch dieses Symptom findet sich, wie der Exophthalmus, ziemlich häufig auf der einen Seite stärker. Es ist von der Protrusio bulbi zu trennen und kommt relativ häufig ohne diese vor. Auch Exophthalmus ohne Klaffen der Lider kommt, wenn auch selten, vor. Die Inkongruenz der Bewegung des Bulbus und des oberen Lides, d. h. das Zurückbleiben oder späte Nachfolgen oder ruckweise Folgen des oberen Lides beim Blick nach unten ist von *Graefe*[20] beschrieben worden.

Die plötzliche stärkere Retraction des oberen Lides bei sehr raschem Wechsel der Blickebene ist von *Kocher*[21] beschrieben worden und findet sich schon in Frühfällen und auch in gelinden Fällen ohne andere

Augensymptome. Es ist auch zu konstatieren, wenn die Patienten fixieren oder wenn sie durch irgend etwas erschreckt werden. Der seltene unwillkürliche Lidschlag ist das *Stellwag*sche Lidsymptom[22]. Es ist entschieden häufiger, wenn Exophthalmus vorhanden ist, ohne Exophthalmus ist es seltener. Wenn auch im allgemeinen die willkürlichen Lidbewegungen gut ausgeführt werden, so ist hervorzuheben, daß es vielen Basedowkranken sehr schwer ist, das Auge z. B. halb zu schließen. So beschreibt *Boston* als wertvolles Lidsymptom, daß bei Prüfung des *Graefe*-Symptoms das obere Lid in der Horizontalen zwar stillsteht, wenn der Finger anhält, aber nachher ganz herabsinkt. Ferner gibt es Fälle (auch ohne Exophthalmus), bei denen ein Zwinkern der Lider unmöglich ist (*Kocher*).

Ein allerdings nicht häufiges Augenmuskelsymptom ist die Insuffizienz der Konvergenz, die *Moebius*[23] zuerst beschrieben hat. Wir berechnen es auf 3% der typischen Fälle. Wir haben auch Insuffizienz der Hebung des oberen Lides und des Bulbus beobachtet. Wir haben aber die Beobachtung gemacht, daß diese Insuffizienzerscheinungen sich bei Patienten finden, bei denen vor dem Basedow schon leichte Augenmuskelstörungen (Strabismus) vorhanden waren. *Sattler* berechnet den Prozentsatz des *Moebius*schen Symptoms auf 7·7% und hebt mit Recht hervor, daß in jedem Falle der Refraktionszustand beider Augen untersucht werden sollte. Eine befriedigende Erklärung des *Moebius*schen Symptoms bei der *Basedow*schen Krankheit liegt zur Zeit nicht vor. Wir fragen uns aber, ob angesichts der großen Seltenheit des Symptoms seine Pathogenese überhaupt in direktem Zusammenhang mit der *Basedow*schen Krankheit steht, was schon *Kahler* bezweifelte. Was die Erklärung der Lidsymptome anlangt, so lassen sich dieselben kaum anders erklären als durch einen Krampf, resp. erhöhten Tonus der glatten Muskelfasern des Musculus levator palpebrae superioris, d. h. des vom Sympathicus innervierten Musculus tarsalis oder palpebralis superior, wahrscheinlich ist auch der gleich innervierte Musculus tarsalis inferior beteiligt.

Die Erklärung des Exophthalmus hat die verschiedensten Hypothesen gezeitigt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die neueren, genaueren Untersuchungen der glatten Orbitalmuskulatur, die wir *Müller*[24], *Sappey*[25], *Landstroem*[26], *Fründ*[27], *Kraus*[28], *Hesser*[29] und *Sattler*[30] verdanken, unsere Kenntnisse gefördert haben und uns die möglichen Beziehungen der Orbitalmuskulatur zum Exophthalmus besser haben erkennen lassen. *Landstroem* hat in 5 Augen, die er in Serienschnitte zerlegt hat, eine bedeutende, glatte Muskulatur gefunden, welche den Bulbus cylinderförmig rückwärts bis zum frontalen Bulbusäquator umgibt und ihr den Namen Musculus orbitalis gegeben. Durch die Contraction, resp. den Krampf dieses Muskels, der durch den Reizzustand des Sympathicus erzeugt wird, ließe sich der Exophthalmus erklären. Weitere Untersuchungen haben aber ergeben, daß dieser Musculus orbitalis sich beim Menschen in verschiedener Stärke findet, meist aber schwach ist und keineswegs immer den Bulbus cylindrisch umgibt. Die Mehrzahl der Autoren, namentlich Ophthalmologen, hat deshalb die Bedeutung dieses

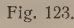
Muskels für das Zustandekommen des Exophthalmus negiert. Die Frage kann wohl definitiv erst dann als erledigt gelten, wenn genaue Untersuchungen an Präparaten von Basedowkranken mit und ohne Exophthalmus gemacht sind. Wäre der Musculus orbitalis gerade in den Fällen mit Exophthalmus besonders gut und circulär ausgebildet, so wäre seine Bedeutung für die Entstehung des Exophthalmus bewiesen und das Fehlen oder die Einseitigkeit des Exophthalmus auf mangelhafte oder einseitig stärkere Entwicklung dieses Muskels zurückzuführen. Nun hat *Fründ* als erster darauf aufmerksam gemacht, daß durch den vermehrten Tonus der Orbitalmuskulatur ein Hindernis für den Blut- und Lymphabfluß entstehen kann, insofern als Venen und Lymphräume durch die Membrana orbitalis musculosa hindurchgehen, und *Kraus* spricht dieser Membran, die unter dem automatisch wirksamen Einfluß des Sympathicus steht, direkt eine vasomotorische Wirkung zu, denn sie reguliert die Füllung der Venen und Lymphräume, welche durch sie hindurchgehen. *Fründ* und *Kraus* haben aus ihren anatomischen Studien den Schluß gezogen, daß die Reizung des Sympathicus durch die Contraction der glatten Muskelfasern der Membrana orbitalis musculosa eine Stauung in Venen und Lymphräumen zur Folge haben kann und daß sich dadurch der Exophthalmus erklären ließe. Sie gaben also der Theorie von *Graefe*, *Sattler* und *Mackenzie*, daß Erweiterung der Orbitalvenen Ursache des Exophthalmus sei, eine anatomische Grundlage. Es hat sich nun aber gezeigt, daß sich die Venenverhältnisse der drei Abflußgebiete der Orbita individuell verschieden verhalten (*Kraus*, *Sesemann*, *Festal*, *Merckel*, *Gurwitsch*, *Fründ*) und daß deshalb die Folgen der Stauung der Venen und Lymphräume, welche durch den Contractionszustand der glatten Muskulatur der Membrana orbitalis musculosa hervorgerufen wird, je nach den anatomischen Verhältnissen verschieden stark sein müssen. Es könnten zwar dann diese anatomischen Verschiedenheiten für die Erklärung der Inkonstanz des Exophthalmus und auch der Einseitigkeit desselben herbeigezogen werden. Ein Exophthalmus würde nur dann entstehen, wenn der Hauptabfluß des Blutes aus der Orbita nicht nach vorn, sondern durch die Membrana orbitalis musculosa, resp. die Fissura orbitalis posterior ginge. Als Folge der Stauung der Orbitalgefäße kann auch eine Transsudation in der Orbita angenommen werden. Dadurch würde der Exophthalmus noch vermehrt. Nachgewiesen ist jedoch ein solches Orbitalödem nicht. Schon *Schwerdt* und *Fr. Müller* haben ein Ödem der Orbita als Ursache des Exophthalmus angenommen, aber auf toxischer Basis. In neuerer Zeit haben *Klose*[31] und *Sattler*[30] diese Theorie wieder aufgenommen. Das Basedowtoxin, also das Schilddrüsensekret soll eine elektive Wirkung auf die Gefäße der Orbita ausüben und infolge einer besonderen Durchlässigkeit der Gefäßwände ein Trophoödem bedingen, wie *Grunert* ein solches exprimentell durch subcutane Injektion von Paraphenylendiamin erzeugen konnte. Es wird dabei angenommen, daß die häufige Schwellung der Lider, welche übrigens auch ohne Exophthalmus vorkommt, als Ödem aufzufassen ist, was nicht bewiesen ist. Auch für das Vorhandensein eines Ödems der Orbita, beim Basedowexo-

phthalmus, liegen weder klinische noch anatomische Beweise vor. Es handelt sich hier um reine Hypothese. Die Analogie des supponierten Orbitalödems mit der nicht so selten bei Basedow vorkommenden Verdickung der Unterhaut, namentlich an den unteren Extremitäten und am Bauch, ist ebenso reine Hypothese. Da diese Veränderungen bei Basedow fast niemals im floriden Frühstadium vorhanden sind, der Exophthalmus, also das supponierte Orbitalödem, dagegen gerade bei akutem Beginn oder akuter Exacerbation der Krankheit am stärksten ist, so ist schon deshalb eine Analogie dieser Veränderungen nicht anzunehmen. Es ist auch darauf aufmerksam zu machen, daß durch die Annahme eines Orbitaltrophoödems, bedingt durch das Basedowgift, welches elektiv auf die Gefäße und das Zellgewebe der Orbita wirken soll, weder die Einseitigkeit des Exophthalmus noch die Inkongruenz der Stärke des vorhandenen Exophthalmus mit dem Grade der Krankheit, vor allem aber nicht das häufige Fehlen des Exophthalmus zu erklären wäre. Für das Zustandekommen des Exophthalmus sind sicher auch noch andere Momente als die genannten von Bedeutung. Durch die Reizung des Sympathicus tritt auch eine vermehrte Füllung der Gefäße des Kopfes ein, die wir z. B. an der Rötung des Gesichts direkt erkennen können und die auch die Orbitalgefäße betrifft. Wir haben mehrfach ganz akut aufgetretene Fälle von Basedow mit starkem Exophthalmus sehr bald nach dem Auftreten der Krankheit beobachten können und dabei Gefäßinjektion sowohl der Conjunctiva bulbi als auch der Lider gefunden. Dazu kommt die stärkere Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bei Basedow. Diese zwei Momente begünstigen entschieden das Zustandekommen des Exophthalmus, namentlich wenn sie, wie in akuten schweren Basedowfällen, plötzlich eintreten. Sie begünstigen aber auch das Zustandekommen einer Blut- und Lymphstauung in der Orbita, zugleich mit dem Krampf der glatten Orbitalmuskulatur, welcher seinerseits durch die Reizung des Sympathicus bedingt ist. Wenn nun die anatomischen Verhältnisse besonders ungünstige sind, resp. der Hauptabfluß von Blut und Lymphe durch die Fissura orbitalis inferior geht, so dürfte die Kombination aller dieser verschiedenen Momente doch das Zustandekommen des Exophthalmus erklären. Dazu kommt noch, daß infolge der Erweiterung der Lidspalte der Halt, den der Bulbus nach vorn hat, fehlt. Gerade deshalb, weil der Bulbus nach vorn ausweicht, ist die Stauung klinisch weniger nachweislich und treten auch keine Pulsation oder Geräusche auf. Es ist immerhin an den *Becker*schen Retinapuls zu erinnern und an die hie und da gefundene Erweiterung der Retinaarterien sowie an die oben genannte Injektion der Conjunctiva und der Lider. Die Experimente *Claude Bernards* über die Reizung des Halssympathicus und der Gegensatz zwischen dem klinischen Befund einerseits bei Lähmung des Halssympathicus (*Horner*scher Symptomenkomplex), anderseits bei Basedow sind wohl beweisend dafür, daß ein Reizzustand des Sympathicus für die Entstehung eines Exophthalmus von Bedeutung ist. Von *Troell* wurde neuerdings darauf aufmerksam gemacht, daß Pupillenverände-

rungen bei Basedow fehlen, während experimentell durch Reizung des Halssympathicus stets eine Erweiterung der Pupille durch Contraction des Musculus dilatator zu beobachten ist. Die Behauptung, daß Pupillenveränderungen bei Basedow fehlen, ist jedoch nicht ganz richtig. Im allgemeinen fehlen genaue Beobachtungen über die Weite der Pupillen bei Basedow. *Sainton* und *Rathery* haben solche mitgeteilt und gefunden, daß doch häufig bei Basedow weite Pupillen, d. h. eine Dilatation gegenüber der Norm gefunden wird, was auch wir bestätigen können und was auch *Fournier* und *Olivier*, *Abadie*, *Geigel*, *Knies*, *Pauli*, *Romberg* und *Reith* fanden. Es ist auch zu bemerken, daß infolge des stärkeren Lichteinfalles bei Exophthalmus, Erweiterung der Lidspalte und Seltenheit des Lidschlags, eher eine Verengerung der Pupillen zu erwarten wäre. Wir haben auch bei Fällen von Exophthalmus, die wir häufiger untersucht haben, gefunden, daß die Pupillen, trotz starkem Lichteinfall, oft weit bleiben und daß die Verengerung der Pupille auf Lichteinfall eine nicht sehr starke und nicht sehr prompte ist, daß ferner hie und da, bei Prüfung der Pupillenreaktion, klonische Zuckungen der Iris (Zittern der Pupille) eintreten. Ferner ist zu erwähnen, daß durch Reizung des Sympathicus durch Einträufeln von Adrenalin (*Löw*isches Symptom) öfters eine Erweiterung der Pupille bei Basedow eintritt, was in der Norm nicht der Fall ist. Wir müssen ferner daran erinnern, daß der Reizzustand des Sympathicus bei Basedow nicht ein permanent gleichmäßiger ist, so wie auch die Hypersekretion der Schilddrüse bei Basedow schwankt. Es dürfte also eine so feine Veränderung, wie die Erweiterung der Pupille, wenn nicht häufig gesucht, leicht zu übersehen sein. Dieses Schwanken im Reizzustand des Sympathicus kann ja auch das Schwanken des Exophthalmus erklären, hier kommen aber, wie wir gesehen haben, noch andere Momente in Betracht. Ob, wie *Rautmann* meint, das Fehlen einer stets nachweislichen Pupillendilatation auf einem gleichzeitigen Contractionszustand des stärkeren Sphincter pupillae beruht, ist sehr fraglich. Denn die Annahme eines erhöhten Tonus auch der autonom innervierten Muskeln bei Basedow ist zunächst reine Hypothese. Zum Schlusse ist noch darauf aufmerksam zu machen, daß auch bei gesunden Menschen die Lage des Bulbus oculi individuell verschieden ist. Ob dies durch Differenzen in der Erregbarkeit des sympathischen Systems oder durch anatomische Verschiedenheiten oder durch beides zugleich zu erklären ist, wissen wir nicht sicher. Aus dieser Besprechung geht hervor, daß wir im stande sind, die Entstehung des Exophthalmus bei Basedow zu erklären. Jedoch bedarf es noch weiterer Forschungen, um die noch vorhandenen Lücken auszufüllen.

Außer den genannten Augensymptomen ist noch eine Anzahl andere, nicht minder wichtige und häufige zu nennen: Eine kissenartige weiche Schwellung der Lider, insbesondere der oberen Lider, ist eine häufige Erscheinung bei Basedow. *Saenger*[32] hat auf das kissenartige Aussehen und auf die weiche Konsistenz dieser Schwellungen und auch auf ihre Häufigkeit aufmerksam gemacht. Diese Schwellungen sind sehr ver-

schieden ausgesprochen, oft kaum angedeutet, nicht selten so stark, daß sie eine Entstellung bewirken. In Frühstadien, namentlich bei akuten Fällen, sind die geschwollenen Lider gerötet, oft sieht man injizierte Gefäße. Ein eigentliches Ödem, welches weggedrückt, resp. entleert werden könnte, ist niemals vorhanden. Hie und da, aber mehr in späteren Stadien der Krankheit, sind diese Lidschwellungen sackartig herunterhängend und durchscheinend. Aber auch dann läßt sich keine Flüssigkeit wegdrücken. Im Anfang der Krankheit kann der Grad der Lidschwellung schwanken, später ist er meist stabil und geht oft gar nicht oder nur langsam zurück, bei Verschwinden der übrigen Symptome.


Fig. 123.


Typischer Vollbasedow mit *Saenger*schen Kissen.

Braune Pigmentierung der Augenlider ist eine sehr häufige Erscheinung bei Basedow, sie ist meist bei schweren Fällen stärker ausgesprochen. Sie ist vielfach als einzige abnorme Pigmentierung vorhanden, kommt aber natürlich auch mit anders lokalisierter oder mit allgemeiner brauner Pigmentierung vor.

Bei starkem Exophthalmus findet man auch ohne Schwellung der Lider starke diffuse Rötung der oberen Lieder, hie und da mit bläulich durchscheinenden Venen, nicht immer mit einer Schwellung verbunden.

Als nicht seltenes Augensymptom soll hier noch erwähnt werden: ein Zittern der oberen Lider, namentlich beim Versuch, dieselben geschlossen zu halten (*Rosenbach* und *Kocher*); ein Zittern des Bulbus in Form eines oscillierenden Nystagmus wird ziemlich selten gefunden (*Kocher*, *Sainton*, *Stöcker*).

Augenmuskellähmungen kommen vor. Besonders auffällig sind die isolierten Lähmungen des Musculus rectus superior oder levator palpebrae superior oder frontalis. Wir halten sie, wie die auch sehr selten vorkommenden Paresen und Paralysen anderer Muskeln, als nicht zum typischen Basedow gehörig. Dasselbe gilt von allen übrigen noch beschriebenen Augensymptomen, die zwar vielfaches Interesse darbieten, jedoch in Spezialwerken nachzusehen sind (*Sattler*[13]).

Der Tremor.

Dieses Symptom der Krankheit ist von *Pierre Marie*[33] mit vollem Recht zum vierten Kardinalsymptom erhoben worden. Wir stellen es in puncto Häufigkeit mit der Tachykardie in die zweite Linie.

Der charakteristische Tremor ist von feinschlägigem, raschem Charakter; er ist konstant vorhanden und wird nicht nur poriodisch durch bestimmte Ursachen ausgelöst, wie viele der übrigen Basedowsymptome. Dies hat er mit der Tachykardie gemeinsam. Der Rhythmus, die Raschheit und die Exkursionsgröße des Tremors wechselt aber deutlich und kongruent mit den übrigen Symptomen, mit der Verschlimmerung zunehmend, mit der Besserung abnehmend. Einen hervorragenden Einfluß haben psychische Erregungen auf den Tremor. Der Tremor ist am deutlichsten an den gespreizten Fingern bei horizontal erhobenem, gestrecktem Arm und an der Fußspitze bei gestreckt erhobenem Bein (*Kocher*) zu sehen. Wenn man den erhobenen Arm oder das erhobene Bein leicht unterstützt, so ist der Tremor als feines Vibrieren sehr gut zu fühlen. Er ist am erhobenen Bein ebenso häufig wie an den Händen (*Kocher*). Oft ist er am Bein nachzuweisen, auch wenn die Hände nicht zittern. Seltener ist nur der Arm betroffen. Inwiefern die Bedingungen des Zitterns anderer, ja aller Muskelgebiete gegeben sind, läßt sich schwer sagen. Es gibt Fälle, bei denen, namentlich bei Erregung, ein feines Zittern am ganzen Körper vorhanden ist, das denselben Charakter hat, wie der Tremor der Hände und Beine. Sehr interessant und wichtig ist der Nachweis *Sattlers* und *Pelnars*[34], der an Kurven gezeigt hat, daß der Tremor bei Basedow dem physiologischen Tremor analog ist, nur daß die Raschheit und die Amplitude vermehrt ist. Ganz analog ist der Tremor eines Gesunden, bei Erregungen des Affektes. Nicht charakteristisch, aber häufig vorhanden ist die Steigerung des Zitterns bei intendierten Bewegungen, die so weit gehen kann, daß die Patienten nicht schreiben können. Es ist von *Pierre Marie* eine bestimmte Zitterschrift für Basedow beschrieben worden. Charakteristisch ist der Tremor der ausgestreckten Zunge, der ziemlich häufig vorkommt. Es kommen ferner vor, aber seltener, ein Tremor der Lippen, der Augenlider, der Bulbi, der Pupillen. Unter diesen ist der Tremor der Lider am häufigsten. Einseitigkeit des Tremors ist selten.

Andere motorische Erscheinungen gehören nicht zum Bilde des typischen Basedow.

Wir erwähnen als hie und da vorkommend tonische Krämpfe vom Charakter tetanischer Krämpfe bis zur eigentlichen Tetanie. Es muß als auffallend bezeichnet werden, daß hie und da eine Kombination von Basedow mit Tetanie vorkommt, wobei die letztere von der ersteren abhängig zu sein scheint. Die Tetanie geht z. B. bei operativer Therapie des Basedow mit diesem zurück (s. noch unten bei atypischem Basedow).

Entgegen vielfachen Annahmen halten wir Lähmungen als nicht zum typischen Basedow gehörig. Ein Symptom, das schon von *Charcot*[35] beschrieben wurde, die auffällige Schwäche in den Beinen, besonders in den

Knien, beruht nicht auf Lähmung, sondern ist eine Myasthenia pseudoparalytica. Diese Erscheinung ist bei Basedow nicht selten. Wir haben zu unterscheiden zwischen einer Muskelschwäche, wie sie z. B. bei Vergiftungen vorkommt, womit eine allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit einhergeht. Es könnte sich auch beim Basedow um eine toxische, direkt auf die Muskulatur einwirkende Schädigung handeln. In zweiter Linie kommt als Ursache die Atrophie der Muskeln in Betracht, die ja bei Basedow sehr hohe Grade erreicht. Die Ursache dieser Atrophie ist aber vielfach nur das lange Bettliegen, das therapeutisch verordnet wird. Hingegen ist die Atrophie nicht in allen Fällen, welche diese Schwäche in den Beinen darbieten, hochgradig, oft sogar läßt sich keine nachweisen. In dritter Linie könnte die Myasthenie mit den die *Basedow*sche Krankheit komplizierenden Veränderungen in den übrigen endokrinen Drüsen zusammenhängen (s. bei den atypischen Basedowformen). Für die Beurteilung der Muskelschwäche im allgemeinen und im besonderen der Beine, die die Patienten vielfach ganz am Gehen hindert, ist es von wesentlicher Bedeutung, daß auch solche schwere Myasthenie bei Besserung der Krankheit, also z. B. nach einer Schilddrüsenoperation, welche doch gewiß nicht stärkt, in kürzester Zeit (14 Tage) vollständig verschwinden kann (*Kocher*). Dies wäre durch das Aufhören einer toxischen Wirkung am leichtesten zu erklären.

Erscheinungen von seiten des Centralnervensystems.

Zum Bilde des typischen Basedow gehört eine gesteigerte Erregbarkeit des Centralnervensystems, als deren Ausdruck Unruhe, Reizbarkeit, Hastigkeit, Ängstlichkeit, Aufregung durch geringe Einflüsse, Unbeständigkeit zu beobachten ist. Diese Symptome fehlen in keinem floriden Falle von Basedow, sind aber je nach der Akuität des Beginnes und der Schwere der Erkrankung sehr verschieden. Mit der Steigerung dieser psychischen Symptome geht stets Hand in Hand eine Steigerung der übrigen Symptome der Krankheit. Es ist nun zunächst die Frage zu beantworten: Ist dies als Nervosität im gewöhnlichen Sinne, als Ausdruck einer neuropathischen Anlage, der Neurasthenie und Hysterie, überhaupt den sog. Neurosen an die Seite zu stellen? Wir müssen aus einer, zum Teil sich über Jahre erstreckenden Beobachtung von ungefähr 1100 Basedowkranken diese Frage unbedingt und definitiv verneinen. Einer der besten Beweise gegen diese Annahme ist der Umstand, daß die Mehrzahl der Basedowkranken über die psychische Erregbarkeit klagen und sich darüber ärgern und sogar mit aller ihnen zu Gebot stehenden Kraft dagegen ankämpfen. Ein zweiter Beweis ist der, daß nach der Heilung des Basedow diese sog. Nervosität oder neuropathische Anlage durchaus verschwinden kann und wir es dann mit Individuen mit vollständig normaler Psyche zu tun haben. Es wird dann von der Umgebung der Kranken hervorgehoben, daß diese jetzt ganz ihren früheren Charakter wieder zurückgewonnen haben. Wir möchten noch das Gefühl der Ruhe erwähnen, das die Basedowkranken nach Schilddrüsenoperationen empfinden, das sie während der Krankheit niemals gehabt haben. Sehr oft wurde uns von

den Angehörigen Basedowkranker, wenn wir die Patienten als nervös bezeichneten, der Einwand gemacht: „Die Kranke hat aber doch vor ihrer Krankheit nicht die Spur von Nervosität dargeboten!" Wenn demgemäß die für die *Basedow*sche Krankheit charakteristische, ja wir möchten fast sagen pathognomonische, psychische Alteration **nicht** neuropathischen Ursprungs ist, so ist dem hinzuzufügen, daß selbstverständlich die *Basedow*sche Krankheit häufig auch neuropathisch veranlagte Individuen befällt. Unserer Beobachtung nach läßt sich der Unterschied sehr gut feststellen. Wir erwähnen nur eines der Hauptmerkmale neuropathischer Basedowkranker: Sie klagen im Gegensatz zu den nicht neuropathischen **niemals** über Nervosität oder psychische Erregung, sondern über alle möglichen subjektiven Beschwerden, die von den übrigen Basedowerscheinungen herrühren. Im Kapitel atypische Basedowformen ist der Besprechung von Basedowfällen mit besonderem Hervortreten nervöser Symptome Raum gegeben. Es ist aber dort am Schlusse darauf hingewiesen, daß eine vollständige Abtrennung dieser Basedowformen, wie sie z. B. *Stern* in sehr bemerkenswerter Weise versucht hat, nicht möglich ist; jedoch sind Besonderheiten in der Ätiologie und dem Verlauf vorhanden (siehe dort).

Daß eine Steigerung der psychischen Symptome des Basedow zu einer **Psychose** nicht so selten vorkommt, ist bekannt. Daß es nur einer Steigerung der typischen Symptome bedarf, um von Manie, Melancholie oder manisch-depressivem Irresein zu sprechen, haben *Sattler*[13] und *Rogers* mit Recht hervorgehoben. Diese Steigerung ist auch im Anfang fast immer eine vorübergehende. Es kommt nun außer den genannten Zuständen eine ganze Reihe verschiedener eigentlicher Psychosen neben Basedow zur Beobachtung; ob hierbei der Basedow als disponierend angesehen werden darf, ist fraglich, aber angesichts der chronischen Vergiftung, als welche wir die Krankheit bezeichnen müssen, ist dies wohl möglich. Für die oben genannten Zustände, welche eine Steigerung typischer Basedowsymptome darstellen, halten wir einen kausalen Zusammenhang für sicher. Dies beweist auch die mögliche und von uns mehrfach beobachtete, vollständige Ausheilung mit der Heilung des Basedow. Ob in allen diesen Fällen eine sog. psychopathische Anlage besteht, läßt sich kaum beweisen. Es sind auch die Autoren geteilter Ansicht.

Zu den nervösen Symptomen ist die **Störung des Schlafes** zu zählen, ein sehr häufiges, wenn auch nicht konstantes Symptom. Es besteht mehr oder weniger Schlaflosigkeit oder unruhiger, unterbrochener Schlaf. Die Schlafstörung ist meist, aber nicht immer, im Zusammenhang mit der psychischen Erregung. Öfters ist das starke Hitzegefühl damit in Zusammenhang. Noch häufiger wird die Schlaflosigkeit auf das stärkere Herzklopfen und Pulsieren am Halse, in liegender Stellung, zurückgeführt. Wir haben seinerzeit darauf aufmerksam gemacht, daß sehr häufig Basedowkranke sich am Morgen viel schlechter fühlen und es auch objektiv sind. Daß dies zum großen Teil auf der Schlafstörung beruht, ist richtig, wir fanden es

aber auch nach dem Schlaf. Daß das flache Liegen durch die vermehrte Blutfüllung der Schilddrüse schlecht wirken kann, erscheint uns zweifellos. Der Schlaf bessert sich ganz erstaunlich rasch nach Strumaoperationen bei Basedowkranken. Über psychische Störungen bei Basedow siehe *Kräpelin*, *Münzer*, *Lévi* und *Rotschild*[36], *Parhon* und *Marbe*, *Colla*[37], *Margarot* und *Caizergues*[38], *Arsimoles* und *Legrand*[39].

Sensibilitätsstörungen gehören nicht zum Bilde der *Basedow*schen Krankheit. Schmerzen, auch Kopfschmerzen, sind bei der typischen Krankheit nicht so häufig. Hingegen geht Migräne der Krankheit öfters voraus. Ein gewisser Druck, auch ein Klopfen im Kopfe ist nicht selten, aber keineswegs immer mit Schmerzen verbunden. Schmerzen in verschiedenen Körpergebieten, namentlich wenn sie anfallsweise auftreten, lassen an Kombination mit Tetanie denken (s. bei atypischem Basedow).

Vasomotorische Symptome.

Das Hitzegefühl der Basedowkranken ist eine sehr charakteristische Erscheinung und ist in floriden Fällen sozusagen immer vorhanden, so sehr, daß wir es zum fünften Kardinalsymptom erheben möchten. Eine auch nur vorübergehende meßbare Temperatursteigerung geht nicht damit Hand in Hand. Hingegen ist mit dem Hitzegefühl fast immer eine mehr oder weniger starke Rötung des Gesichtes vorhanden. Hie und da ist die ganze Körperhaut gerötet. Es gibt nicht selten Fälle, bei denen diese Rötung konstant vorhanden ist. Sie tritt auch sehr leicht durch psychische und körperliche Erregung auf. Daneben gibt es aber Fälle, die ein blasses, fahles Aussehen haben, oft hat dasselbe ganz lymphatischen Charakter. Auch bei diesen tritt aber bei Erregung oder Anstrengung leicht Rötung ein, die aber nicht intensiv ist. Fälle, bei denen eine Erregbarkeit der Vasomotoren fehlt, sind stets im Sekundär- oder Spätstadium. Die gestörte Vasomotoreninnervation läßt sich vielfach durch exquisiten Dermographismus nachweisen.

Die **gesteigerte Schweißsekretion** ist ein sehr häufiges Symptom der Krankheit. Es ist aber sehr verschieden stark. Bei den Fällen mit Rötung und Hitzegefühl ist es fast immer vorhanden, kommt aber auch ohne diese häufig vor. Hie und da sind feuchte Handteller bei kalten Händen zu beobachten.

Keineswegs kongruent mit der vermehrten Schweißsekretion ist die vermehrte Speichelsekretion. Dieselbe ist häufiger als man früher annahm, allerdings kommt es ebenso häufig vor, daß über abnorme Trockenheit im Munde und Pharynx geklagt wird. Beide Erscheinungen sind den Patienten sehr lästig. Halbseitiger Schweiß ist sehr selten, er kommt überhaupt fast nur im Gesicht vor und ist dann mit anderen Zeichen der anderseitigen Sympathicuslähmung vergesellschaftet. Der Schweiß ist ein Zeichen von Erregung des Sympathicus. Daß Sympathicuslähmung bei Basedowstruma häufiger wäre als bei anderen Strumen, ist durchaus unrichtig. Das *Vigouroux*sche Symptom, der herabgesetzte Leitungswiderstand

der Haut für den galvanischen Strom, wird heutzutage von weitaus der Mehrzahl der Autoren auf die vermehrte Durchfeuchtung durch die vermehrte Schweißsekretion zurückgeführt und verliert deshalb seine selbständige Bedeutung (*Kocher, Kahler*).

Störungen im Gebiete des Verdauungsapparates.

Die **Störungen im Gebiete des Verdauungsapparates** gehören zu den wichtigsten Symptomen der *Basedow*schen Krankheit. Sie sind jedoch keineswegs konstant. Im Gegenteil sind sie, nach dem Exophthalmus, das am häufigsten fehlende Symptom der Krankheit. Wir unterscheiden die Magen-Darmstörungen, welche infolge bestimmter Veränderungen bei schwerer und vorgeschrittener Krankheit, z. B. infolge sekundärer Erkrankung der Leber, des Pankreas, der Nebennieren und des Magens und Darms selbst sowie auch als Folge schwererer Nierenveränderungen eintreten. Wir haben in der pathologischen Anatomie genügende Anhaltspunkte zur Erklärung dieser Störungen. Klinisch können wir am häufigsten und schon früh aus der vorübergehenden Glykosurie oder alimentären und Adrenalinglykosurie solche Veränderungen erkennen und durch diesbezügliche Therapie auch beeinflussen. Bei vorgeschrittenen Veränderungen der Organe ist die Therapie sozusagen machtlos. Es handelt sich dann um sich stets wiederholendes Erbrechen und Durchfälle, die zwar durch sorgfältigste Diät zu beeinflussen, aber nicht mehr zu heilen sind.

Von diesen schweren Verdauungsstörungen sind diejenigen zu unterscheiden, die im Gegenteil am häufigsten im Beginn der Krankheit auftreten, vielfach nur im Beginn vorhanden sind. Sie äußern sich vornehmlich in **Darmstörungen**, selten in Erbrechen. Wir sagen absichtlich Darmstörungen und nicht nur Diarrhöen, da keineswegs in allen Fällen die letzteren vorhanden sind. Es handelt sich oft nur um häufige Stühle, die nicht diarrhöisch sind. Häufig sind normale Stühle vorhanden und dazwischen, namentlich nach Nahrungsaufnahme und Erregungen, kleinere oder größere wässerige Entleerungen. Oft besteht nur Stuhldrang, ohne Entleerung. Dann sind in kürzeren oder längeren Perioden diarrhöische Stühle vorhanden, selten sind die Stühle längere Zeit alle diarrhöisch, wenn nicht sekundäre Veränderungen vorhanden sind. Das Auftreten der Diarrhöen oder auch normaler Stuhlentleerung nach Einnahme bestimmter Nahrungsmittel, z. B. Milch, ist oft charakteristisch. Charakteristisch ist ferner die Unwirksamkeit jeglicher Lokaltherapie, während nach den Schilddrüsenoperationen diese Symptome, wir dürfen fast sagen ausnahmslos unmittelbar aufhören. Wir müssen also diese Verdauungsstörungen unterscheiden als solche, welche auf dem Nervenwege durch die toxische Wirkung des vermehrten und verstärkten Schilddrüsensekretes zu stande kommen, und von den zuerst genannten, welche auf sekundäre Veränderungen von Organen zurückzuführen sind, die der Verdauung vorstehen. Beide können natürlich nebeneinander vorhanden sein. Selten werden Fettstühle beobachtet, meist ohne Diarrhöen.

Ob sie auf mangelnder Fettresorption beruhen oder auf Störungen des Pankreas ist nicht sicher, es scheint beides vorzukommen.

Über thyreotoxische Diarrhöen ohne andere Basedowsymptome (*Wilms*, *Curschmann*) s. u.

Wie oben gesagt, sind die Verdauungsstörungen nicht konstante Symptome der Krankheit. Sie sind vorhanden bei floriden akuten und schweren Fällen und bei akuten Schüben der Krankheit. Im Sekundärstadium und bei langsamem Verlauf sind sie selten oder geringgradig. Organveränderungen kommen nicht nur bei schweren, sondern auch bei langdauernden Fällen vor.

Während bei den toxischen Verdauungsstörungen der Appetit gut, ja sehr gut sein kann, ist er bei den sekundären Störungen meist gering, oft ist ein absoluter Appetitmangel vorhanden.

Ein vermehrtes, oft ganz exquisites Durstgefühl ist bei einer Mehrzahl der Basedowkranken vorhanden. Es beruht wohl vornehmlich auf dem starken Hitzegefühl und dem Flüssigkeitsverlust durch Schweiß und Diarrhöen, in bestimmten Fällen dürfte es auf der Glykosurie beruhen.

Über objektive Befunde an Magen und Darm bei Basedow ist wenig bekannt. Daß Enteroptose, Darmatonie, abnorme Kürze des Dünndarms zufällige Befunde sind, braucht kaum erwähnt zu werden. Infolge der häufigen Diarrhöen ist die Peristaltik und die Darmentleerung vielfach sehr schlecht und unregelmäßig. Es wird stets mit stopfenden und lähmenden Medizinen gearbeitet, dadurch wird vielfach Atonie erzeugt, und es hat dann die operative Behandlung einen sehr günstigen Einfluß auf das ganze Allgemeinbefinden.

Möller[40] fand mehrmals vermehrte Magenmotilität bei Basedow. Wir haben mehrfach bei Basedowkranken ein Fehlen freier Salzsäure, auch nach Probemahlzeiten, konstatiert, was auch *Volpe* und *Micesowicz* mehrmals gefunden haben. *Marannon*[41] fand bei 30% der von ihm untersuchten Fälle von Hyperthyreoidismus Hyperchlorhydrie. Es war jedoch kein ausgesprochener Basedow dabei. Ein Basedowsymptom ist Hyperchlorhydrie keinesfalls. Bei den Basedowfällen mit fehlender Salzsäure sind keineswegs immer Magenstörungen vorhanden, dagegen fast immer Darmstörungen und Appetitlosigkeit. Die durch Glutoidkapseln geprüfte Pankreassekretion fand sich bei einer Reihe von Fällen verlangsamt, die Resultate waren bei ein und demselben Patienten wechselnd. In gleicher Weise scheint bei Beobachtung der Stühle auch die Gallensekretion eine sehr wechselnde zu sein. Eigentliche Fettstühle haben wir, längere Zeit dauernd, nicht beobachtet. In den oben genannten schweren Fällen mit sekundärer Organerkrankung sind hochgradige Zersetzungen im Darme sehr gewöhnlich.

Wir möchten noch erwähnen, daß wir bei der Besserung nach Operationen bei vorher fehlender freier Salzsäure solche wieder vorfanden.

Daß bei schweren, letal endenden Basedowfällen Icterus gravis, toxische Nephritis, Coma diabeticum, urämische Erscheinungen eintreten können, ist bei den pathologisch-anatomischen Befunden nicht erstaunlich.

Symptome der Respirationsorgane.

Von seiten der **Respirationsorgane** ist als einigermaßen häufiges Symptom nur die **Beschleunigung** (*Charcot, Pierre Marie*[42]) und die **geringe Exkursion** der **Respirationen** zu nennen. Die letztere Erscheinung wird mit Recht als *Bryson*sches[43] Symptom bezeichnet. Da die Patienten über diese Erscheinung fast nie klagen, so wird ihnen wenig Beachtung geschenkt. Die Patienten können aber sehr wohl langsam und tief atmen, sie können mit großem Vorteil durch methodische Übungen dazu gebracht werden, daß sie tiefer und langsamer atmen. Wir finden diese Atmungserscheinungen am häufigsten bei floriden akuten Fällen, während diese im Sekundärstadium fast immer fehlen. Da sie immer mit großer Unruhe, Aufregung, Hitze, Schweiß, Rötung des Gesichtes, Tachykardie vergesellschaftet sind, so können wir sie als die Folge eines toxischen Reizes auf das Nervensystem analog der Tachykardie erklären. Viele dieser Patienten haben das Gefühl, sie bekommen nicht genügend Luft, und haben deswegen ein ungewöhnliches Verlangen nach frischer Luft, ein Symptom, das wir als Lufthunger bezeichnet haben.

Die anfallsweise Dyspnoe und die Dyspnoe nach Anstrengung ist wohl zweifellos kardialen Ursprungs. Wir haben hierbei mehrfach eine akute und vorübergehende Dilatation des Herzens beobachtet. *Minor*[44] beschreibt ein saccadiertes Exspirium, das bei oraler Auscultation zu hören ist und auf einem Tremor der Stimmbänder beruhen soll. Schon *Pierre Marie, Charcot*[45] und *Maude*[46] haben Zitterbewegungen des Zwerchfells und der Atmungsmuskel beschrieben, welche auch saccadiertes Atmen zur Folge haben können.

Eine Dyspnoe durch Tracheostenose kommt nur bei Basedow mit Knotenstruma vor und bedeutet wegen ihrer Rückwirkung auf das Herz eine ernste Komplikation; ganz besonders bei Basedowifikation gewöhnlicher Knotenstrumen durch intensive Jodbehandlung (Jodbasedow).

Über abnorme Trockenheit der Schleimhäute wurde schon oben gesprochen. Nicht selten ist damit ein trockener Husten verbunden. Die Trockenheit der Nasenschleimhaut kann für die Patienten auch sehr lästig sein, namentlich wenn noch intranasale Leiden, wie Deviationen, Polypen oder namentlich adenoide Vegetationen vorhanden sind.

Seltener kommt auch eine abnorme Schleimproduktion vor.

Symptome der Harnorgane.

Störungen der **Urinsekretion** sind sehr selten, es handelt sich dann um Polyurie oder Pollakisurie. Damit ist vielfach Polydipsie verbunden, die aber auch allein vorkommen kann. In einer Zahl von Fällen beruht die Polydipsie auf der Glykosurie.

Albuminurie ist öfters in Spuren vorhanden. Bei stärkerer Albuminurie ist durch wiederholte Untersuchung des zentrifugierten Urins auf Cylinder und Epithelien zu fahnden, sie deuten auf eine sekundäre Veränderung der Nieren, meist in Form fettiger Degeneration, hin.

Alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie ist nach dem *Kocher*schen Material ungefähr bei 1/3 aller Basedowkranken vorhanden. Bei der schon in der Norm wechselnden Assimilationsgrenze für Zucker haben wir bei unseren Patienten die Untersuchung im allgemeinen nach Eingabe von 50 *g* Traubenzucker gemacht. Wir dürfen also in den Fällen, die Glykosurie ergaben, wohl von einem pathologischen Zustand sprechen. Bei etwa 1/5 dieser Fälle allerdings trat die Glykosurie erst nach einer subcutanen Einspritzung einer ganz geringen Quantität Adrenalin auf. Wir finden alimentäre Glykosurie entschieden häufiger bei länger dauernden und schweren Fällen, selten bei kurz dauernden Fällen. Die alimentäre Glykosurie verschwindet nach Heilung des Basedow, soweit die Untersuchungen reichen. Die spontane Hyperglykämie und Glykosurie bei Basedow ist entschieden selten (ca. 2—3%) und meist vorübergehend, d. h. sie hört bei kohlehydratarmer Nahrung fast immer auf. Kombination mit echtem Diabetes mit Azetonkörperausscheidung kommt vor, aber selten. In der Mehrzahl der Fälle kommt Diabetes erst nach länger dauerndem Basedow hinzu. Auffällig ist sein Auftreten nach Besserung oder Heilung des Basedow. Bemerkenswert ist, daß der Diabetes dann gewöhnlich sehr rapid letal verläuft. Anderseits ist die Heilung auch der spontanen Glykosurie mit der Heilung des Basedow sicher beobachtet. Die Befunde *Pettavels* auf *Kochers* Klinik am Pankreas bei Basedow könnten ein neues Licht auf die gegenseitigen Beziehungen von Schilddrüse und Pankreas werfen (s. pathologische Anatomie). Betreffs Glykämie und Glykosurie bei Basedow s. *Hirschel*, *Kahler*[47], *Flechs*[48], *Schulze*[49], *Forschbach* und *Severin*[50], *Landau*[51].

Stoffwechselstörungen.

Eine der auffälligsten Erscheinungen der Krankheit ist der vermehrte Stoffwechsel der Basedowkranken. Auch bei normaler Nahrungszufuhr findet ein konstanter Stickstoffverlust statt, der nur durch sehr hohe Calorienzufuhr ausgeglichen werden kann. Die gesamten Oxydationsprozesse sind gesteigert, der gesamte Grundumsatz: der Salzstoffwechsel sowie der Eiweiß- und Fett- und noch mehr der Kohlehydratumsatz, ist vermehrt. Der Gaswechsel ist gesteigert, der Sauerstoffverbrauch kann doppelt so groß sein als beim Normalen. Ferner ist die Phosphorsäureausscheidung vermehrt. Über Stoffwechselveränderungen bei Morbus Basedowii s. die Arbeiten von *Fr. Müller*[52], *Magnus-Levy*[53], *Stüve*[54], *Undeutsch*[55], *Grosser*, *Courvoisier*, *Přibram* und *Porges*[56].

Es findet infolge dieses vermehrten Umsatzes eine **Abmagerung** statt, die vor allem das Fettgewebe betrifft. Dabei ist es auffällig, daß die Abmagerung mit der Nahrungsaufnahme nicht proportional geht, aber proportional mit den übrigen Symptomen der Krankheit, daß demgemäß auch die Abmagerung wesentlichen Schwankungen unterworfen ist und vielfach sehr rasch wieder ein Fettansatz stattfindet. Ja, es ist sehr auffällig, wie relativ leicht die starke Abmagerung in einen zu starken Fettansatz umschlägt. Die Ab-

magerung ist am stärksten bei akuten schweren Fällen. Sie ist das Kriterium der floriden Fälle und kann im Sekundär- und namentlich Spätstadium ins Gegenteil umschlagen. Hand in Hand mit der Abmagerung geht ein Gefühl der **Schwäche** und **Müdigkeit**, jedoch kommen beide auch ohne Abmagerung vor. Das Gefühl der Müdigkeit ist in sehr vielen Fällen eines der ersten beobachteten und auch eines der am längsten dauernden Symptome.

Auffällig ist, daß trotz der so häufigen Steigerung der Oxydationsprozesse eine **Erhöhung der Körpertemperatur** nicht zum Bilde der *Basedow*schen Krankheit gehört. Es gibt Fälle, bei denen ab und zu, oft über längere Zeit, eine Erhöhung der Körpertemperatur eintritt (*Graziadei*). Jedoch ist zu bemerken, daß Basedowkranke eine sehr labile Temperatur haben und auf die kleinste Störung mit Temperaturerhöhung antworten, und daß sie namentlich bei fieberhaften Komplikationen unverhältnismäßig hohe Temperaturen zeigen. Ob wir hier eine direkte toxische Störung des centralen Wärmeregulationsapparates annehmen können, läßt sich kaum sagen. An eine Beziehung der Veränderung im Blute, resp. der blutbildenden Organe zur leichten Fieberentstehung ist auch zu denken.

Die Veränderungen der Haut.

Vom starken Schweiß wurde schon gesprochen, ebenso von der Rötung der Haut. Die konstante Rötung ist bedingt durch die stärkere Füllung der Blutgefäße der Haut infolge des rascheren Blutstroms. Der starke Wechsel in dem Inkarnat beruht auf der vermehrten Reizbarkeit der Vasomotoren; als weiteres Moment kommt die Dicke der die Gefäße bedeckenden Hautschichten in Betracht. Es ist für Basedow charakteristisch, daß die Haut dünn und zart, aber elastisch ist. Auch infolge dieser dünnen Haut ist das Inkarnat vermehrt. Endlich ist ja auch die Intensität der Blutfarbe bei Basedow in der Mehrzahl der Fälle eine gute, der Hämoglobingehalt des Basedowblutes ist mit wenigen Ausnahmen ein guter oder sehr guter, wohl zusammenhängend damit, daß auch die Zahl der roten Blutkörper bei Basedow sehr oft vermehrt ist. Der Turgor der Haut ist gut. Die Verdünnung der Haut beruht auf der Atrophie des Unterhautfettes. Nun gibt es aber Ausnahmen. Wir haben schon oben das nicht seltene, blasse durchsichtige Aussehen der Basedowkranken erwähnt und es als lymphatisches bezeichnet. In neuerer Zeit, in der man sich gerade, durch die zahlreichen Basedowforschungen angeregt, wieder mehr mit den Erkrankungen lymphatischer Organe beschäftigt, hat man auf die blasse durchscheinende Haut bei Status lymphaticus und Thymolymphaticus hingewiesen. Wir glauben auch, daß die blasse Hautfarbe und der vermehrte Turgor der Haut bei gewissen Basedowkranken In Beziehung zu bringen ist zu der Erkrankung der lymphatischen Organe. Daß dieselbe aber unabhängig von der Schilddrüsenerkrankung ist, können wir ohneweiters verneinen, angesichts des von uns sehr häufig konstatierten vollständigen Verschwindens des lymphatischen Aus-

sehens nach Schilddrüsenoperationen, resp. nach Heilung der *Basedow*schen Krankheit.

Eine zweite Ausnahme des oben beschriebenen typischen Verhaltens der Haut bei Basedow ist der gar nicht seltene Befund von verdickter Haut bei Basedow. Es gibt einmal abnorm fette Basedowkranke, die während der ganzen Dauer der Krankheit fett bleiben. Diese Fälle gehören zu den atypischen, die Symptome der Krankheit sind gewöhnlich nicht sehr ausgesprochen. Es ist in diesen Fällen an eine vorhergehende oder gleichzeitige Hypophysenerkrankung zu denken. Allerdings muß man hierbei nicht vergessen, daß es durch Ruhe und Diät, mit der so viele Basedowkranke behandelt werden, oft gelingt, „aus mageren Basedowkranken fette Basedowkranke zu machen", wie *Kraus* 1907 in München mit Recht hervorhob. In zweiter Linie gibt es aber eine Reihe von Basedowkranken, bei denen das Unterhautfettgewebe derb und unelastisch, sehr dick ist, aber ohne eigentliches Ödem. Die Haut läßt sich nicht in Falten erheben. Diese Verdickungen des Unterhautfettgewebes ist vorzugsweise und meist ausschließlich an den Unterschenkeln vorhanden. In zweiter Linie wird die Bauchhaut betroffen, dann der Oberschenkel, Hüften, sehr selten die oberen Extremitäten und die übrigen Körperteile. Die Haut kann dabei feucht sein, meist ist sie trocken, oft abnorm trocken, hie und da schilfernd ähnlich, wie man sie auch bei Diabetikern findet. Hie und da ist die Schwellung der Haut so fest wie bei Sklerodermie. Fälle von Basedow mit ausgesprochener Sklerodermie sind beschrieben. Es ist sicher, daß diese derbe Haut, wenn sie nicht schon vor der *Basedow*schen Erkrankung vorhanden war, sich im Sekundär- oder Spätstadium der Krankheit entwickelt. Allerdings tritt ja das Sekundärstadium bei akuten starken Fällen sehr bald ein. Es ist wohl anzunehmen, daß auch diese Hautsymptome in direkter Beziehung zu der Schilddrüsenerkrankung stehen, daß sie aber nur im Sekundär- und Spätstadium auftreten (s. auch bei atypischem Basedow). Es ist hierzu noch hervorzuheben, daß vielfach Fälle als Basedow beschrieben werden, welche viel mehr der Hypothyreose zuzurechnen sind.

Pigmentanomalien der Haut. Ein sehr häufiges Symptom (wir berechnen sie auf etwa 30%) sind abnorme Pigmentierungen der Haut in Form von Bräunung in ganz leichten Graden bis zu ganz intensiver allgemeiner Braunfärbung (s. Tafel XXII, Fig. 1). Die Nuancen sind etwas verschieden, einmal mehr braungelb, dann mehr braun. Die Pigmentierung entspricht ganz der helleren malaiischen Rasse und der Mischung dieser und der mongolischen. Bei einem schweren Basedow einer eingeborenen Indierin war gegenüber anderen stark pigmentierten Basedowkranken nur die Pigmentierung der Schleimhäute als Unterschied zu bemerken. Es ist nicht richtig, daß die Schleimhäute niemals Pigmentierung zeigen, jedoch findet sich diese selten. In sehr vielen Fällen betrifft aber die braune Pigmentierung nur bestimmte Körperstellen, weitaus am häufigsten die Augenlider, dann die Umgebung des Mundes, das Gesicht überhaupt, die Brustwarzen und die Warzenhöfe, das Abdomen, die Achselhöhlen, die Streckseiten der Extremitäten, die äußeren Genitalien, die Stellen,

die Reibungen ausgesetzt sind. Die Schleimhäute sind sehr selten betroffen. Öfters sind die genannten Prädilektionsstellen braun, während die Haut sonst sehr wenig Pigment zeigt. Pathognomonisch für Basedow ist der Wechsel in der Pigmentierung, u. zw. proportional mit den übrigen Symptomen. Es ist eine der interessantesten Beobachtungen, die nach den Schilddrüsenoperationen bei Basedow gemacht werden können, daß die braune Gesichtsfarbe oft schon am 3.—5. Tage nach der Operation bedeutend aufhellt und mit der fortschreitenden Besserung oft einer sehr zarten, schönen, rosigen Hautfarbe Platz macht. Dadurch ist der Beweis ihrer direkten Abhängigkeit von der Schilddrüsenerkrankung erbracht. Auf welchem Wege sie zu stande kommt, wissen wir nicht, wir fügen auch sofort hinzu, daß das Verschwinden der braunen Pigmentierung bei Besserung der *Basedow*schen Krankheit nicht ausnahmslos während der Beobachtungszeit erfolgt. Wie in der Therapie angeführt wird, haben wir dabei auch günstige Resultate erzielt durch Nebennierenpräparate. Allerdings nur nach der Schilddrüsenoperation. Die Befunde bei Basedowsektionen von Atrophie des Nebennierenmarkes legen das Zustandekommen der Pigmentierungen auf dem Umwege der Nebennieren nahe. Jedoch schweben solche Annahmen noch in der Luft: Wir haben bei einem schweren Basedow, der eine hochgradige Atrophie des Nebennierenmarkes darbot, keine Spur von Pigmentierung gesehen. Auch die Befunde *Pettavels* an den Zellen des atrophischen Nebennierenmarkes zeigen, wie vorsichtig man mit solchen Annahmen sein muß

Der **Haarausfall** ist ein häufiges Symptom der *Basedow*schen Krankheit. Wenn man auch geringere Grade desselben als pathologisch ansehen will, so müßte man die Häufigkeit dieses Symptoms auf ungefähr 75% schätzen. Hochgradiger Haarausfall, der zum Verlust sozusagen aller Kopfhaare führen kann, ist ungefähr in 25% der Fälle vorhanden. Er schwankt proportional mit den anderen Symptomen der Krankheit. Daß bei jüngeren Individuen ein vollständiger Ersatz der Kopfhaare in Form sehr schönen und auch sehr langen Haares nach der Heilung der *Basedow*schen Krankheit eintreten kann, haben wir in der Publikation der operativ geheilten Fälle der Berner chirurgischen Klinik 1902 nachgewiesen. Der Haarausfall betrifft nicht selten die Augenbrauen und wurde auch an den Wimpern konstatiert. Auch diese Haare kommen nach Heilung der Krankheit wieder. Bei Männern ist der Ausfall der Kopfhaare ebenso häufig wie bei Frauen. Der Ausfall der Barthaare dagegen sehr selten. Der Ausfall der übrigen Körperhaare gehört nicht zum Bilde des Basedow. Ob es sich in den Fällen mit Ausfall der Schamhaare um typische Basedowfälle handelte, ist nicht sicher. In Spätfällen sind solche Erscheinungen konstatiert worden. Ein circumscripter Haarausfall in Form einer Alopecia areata, z. B. Stirnbandalopecie (*Walsh*), wurde beobachtet, gehört aber nicht zum typischen Bilde der Krankheit.

Ein Erbleichen der Kopfhaare ist ein sehr interessantes, wenn auch nicht häufiges Symptom der Krankheit. Das akute Erblassen der Kopfhaare

bei plötzlich schwer einsetzenden Erkrankungen, namentlich infolge von heftigen Gemütserregungen, ist insofern interessant, als es auch ohne Entwicklung eines Basedow, nach plötzlichen gewaltigen Erregungen des Affektes eintreten kann. Das Erblassen der Haare kann allgemein oder umschrieben auftreten. Oft werden die Haare nur heller, nicht grau oder weiß. Auffällig ist das Dünnerwerden der Haare bei einzelnen dieser Fälle. Die Haare werden hie und da auch auffälig und trocken gekräuselt.

Veränderungen an **Nägeln** und **Zähnen** sind bei Basedow öfters vorhanden. Die Nägel sind dünn, stark längsgerifft und namentlich schilfernd und brüchig, die Zähne werden hie und da auffällig brüchig, auch wenn sie vorher sehr schön gewesen sind. Die Kranken bemerken diese Veränderungen meist selbst und führen sie auf die Krankheit zurück. Auch auffälliges Ausfallen von Zähnen wurde beobachtet.

Bei Basedow kommt noch eine ganze Reihe von eigentlichen **Hautkrankheiten** zur Beobachtung. Am häufigsten Urticaria und Vitiligo. Auch Herpes zoster, Erythema nodosum, Pruritus, Scleroderma werden vielfach beobachtet. Es ist mit Recht darauf hingewiesen worden, daß viele dieser Hautkrankheiten mit der Heilung der *Basedow*schen Krankheit verschwinden (*Eppinger*, *Kocher*), so daß man es sicherlich nicht immer mit einem bloß zufälligen Zusammentreffen zu tun hat.

Symptome von seiten der Geschlechtsorgane.

Als ein sehr häufiges, in schweren floriden Fällen eigentlich niemals fehlendes, mit der Krankheit einsetzendes und mit ihr aufhörendes Symptom ist das **Schwächer**werden der Menses und deren vorübergehendes vollständiges Aufhören. Wir haben hierauf zuerst aufmerksam gemacht. Der Grund, weshalb die Häufigkeit dieser Erscheinung vorher und auch seither von vielen Autoren negiert wird, ist einfach der, daß einmal die Beobachtungen vielfach nur kurzdauernde sind und daß eine große Anzahl von Fällen zur *Basedow*schen Krankheit gerechnet wird, die nicht nur nicht dazu gehören, sondern vielfach atypische Hypothyreosen sind. Sehr oft ist vor den Menses eine periodische Verschlimmerung der Krankheitssymptome vorhanden und dies umsomehr, je stärker die Menses noch vorhanden sind. Bei Besserung und Heilung der Krankheit ist der Wiedereintritt ganz normaler Menses das Gewöhnliche. Vielfach ist der Wiedereintritt der Menses prognostisch ein gutes Zeichen. Sehr selten sind abnorm starke Menses und Dysmenorrhöen als Symptome der Krankheit aufzufassen. Es ist dann im Gegenteil an etwas Komplizierendes zu denken. Über die häufige Atrophie der Ovarien bei Basedow wird bei der pathologischen Anatomie berichtet. Diese Befunde erst haben den Gynäkologen Anlaß gegeben, sich näher mit den diesbezüglichen Symptomen des Basedow abzugeben. Sie haben sie in weitaus der Mehrzahl als temporäre Hypofunktionssymptome thyreogenen Ursprungs bezeichnet (s. die neueren Arbeiten von *Frankl*[57], *Graff*[58], *Sehrt*, *Lampé*[59]). Atrophie der Hoden wurde nur ausnahmsweise nach-

gewiesen. Relativ häufig ist eine starke Atrophie der Brustdrüsen bei Basedow zu finden, u. zw. keineswegs nur bei allgemeiner starker Abmagerung. Eine ungewöhnlich starke Entwicklung der Mammae haben wir nur bei atypischem Basedow gefunden. Besonders festes, derbes Brustdrüsengewebe wird hie und da angetroffen, aber meist nur in Spätstadien. Eine Abnahme der Libido sexualis ist in vielen schweren Fällen vorhanden, vielfach aber nicht. Sie gehört jedenfalls nicht zum Bilde der Krankheit. Hier ist zu erwähnen, daß eine Gravidität für Basedowkranke, selbstredend nicht für sehr schwere Fälle, nicht nur nicht schadet, sondern gut bis zu Ende geführt werden kann. Schädlich ist die Einleitung des Aborts oder der Frühgeburt, was noch so häufig ohne Sachkenntnis ohneweiters gemacht wird. Auch gebesserte oder geheilte Basedowkranke erfahren in ihrem Befinden nicht nur keinen Nachteil, sondern Vorteil durch eine normale Schwangerschaft und Geburt. Hingegen hat unsere Erfahrung gelehrt, daß das Stillgeschäft für Basedowkranke und auch solche die früher Basedow hatten, schädlich ist, eine Verschlimmerung oder ein Rezidiv herbeiführen kann. Es ist sicher, daß in gewissen Fällen ein Basedow an eine Schwangerschaft sich anschließt oder nach einer solchen sich verschlimmert. Es ist aber keineswegs dabei nachgewiesen, daß die Schwangerschaft als solche schuld an dem Auftreten des Basedow oder der Verschlimmerung desselben ist. Auch ist meist betreffs der Stillung keine genaue Angabe gemacht. Daß aber die Möglichkeit eines Ausbruchs einer *Basedow*schen Krankheit während der Schwangerschaft und nach der Geburt gegeben ist, geht schon aus dem Kapitel Ätiologie hervor, insofern als die vermehrte Tätigkeit der Schilddrüse während der Schwangerschaft und auch der Geburtsschock Ursachen für die Entstehung des Basedow abgeben können, aber nur unter bestimmten Bedingungen (s. Ätiologie). Die schlechte Einwirkung pathologischer Veränderungen am Geschlechtsapparat auf die *Basedow*sche Krankheit ist eine längst bekannte Tatsache, genau wie die Besserung und auch Heilung der Krankheit nach Beseitigung solcher Leiden. Dies erklärt sich ohneweiters aus der Ätiologie und Pathogenese. Daraus aber den Schluß zu ziehen, daß in der Mehrzahl der Fälle eine solche Grundlage der Krankheit vorhanden sei, und zu behaupten, daß es keine Basedowkranken gebe ohne Veränderungen der Genitalien, ist nur denjenigen Gynäkologen möglich, die überhaupt keine Frau normal finden.

Veränderungen an den Knochen und Gelenken.

Eine specifische Veränderung, die zum typischen Basedow gehört, findet sich an Knochen und Gelenken nicht. Dagegen sind Veränderungen keineswegs selten. Es scheint sicher, daß große, schlanke, blonde Leute mit blauen Augen häufiger an Basedow erkranken. *Holmgren*[60] hat bei diesen ein vermehrtes Längenwachstum der Knochen mit beschleunigtem Epiphysenschluß direkt nachgewiesen. *Revilliod*[61] hat zuerst auf die langen und schlanken Knochen bei Basedow aufmerksam gemacht, namentlich auch auf die spitzen End-

phalangen der Finger und den zarten Knochenbau überhaupt. Er und namentlich *Koeppen* beschrieben Fälle von besonderer Weichheit der Knochen. Es ist dann eine Reihe von Fällen mit Knochenverbiegungen, d. h. mit dem klinischen Bilde der Osteomalacie beschrieben worden. *Jacksch* und *Rotky* fanden eine eigentliche Halisterese röntgenologisch in solchen Fällen. *Recklinghausen*[62] hat einen Fall histologisch untersucht und die Veränderungen als denjenigen bei puerperaler Osteomalacie analog bezeichnet. In demselben Falle wurden Zeichen von Rachitis ganz vermißt. Da weitere Untersuchungen fehlen, läßt sich nicht beurteilen, in welcher Beziehung diese Veränderungen zu denjenigen stehen, die *Klose, Vogt* und *Matti* experimentell nach Thymusexstirpation fanden. Wir haben selbst einen analogen Fall klinisch beobachtet und durch Hemistrumektomie und Ovariektomie behandelt. Der Basedow ist geheilt, die Knochenveränderungen sind insofern viel besser geworden, als der Prozeß nicht nur nicht fortschreitet, sondern die Patientin, die vorher nicht allein gehen konnte, jetzt gut geht. Fälle mit a k r o m e g a l i s c h e r Knochenveränderung sind klinisch beschrieben und auch anatomisch untersucht, aber sehr selten. Nur in dem Falle von *Diénot* fand sich ein Tumor der Hypophyse. *Holmgren* faßt die von ihm beschriebenen Knochenveränderungen wohl mit Recht als direkt durch die Hyperthyreose erzeugt auf. Inwiefern an diesem sowie an den anderen beschriebenen Knochenveränderungen überhaupt andere Drüsen, wie Hypophysis, Thymus, Ovarien, Epithelkörper, chromaffines System, beteiligt sind, läßt sich heute noch nicht sagen, 1. da nicht in allen Fällen mit Knochenveränderungen neben der Schilddrüse eine der anderen Drüsen anatomisch verändert gefunden wird; 2. sind, wenn Veränderungen in diesen Drüsen überhaupt gefunden werden, mit unseren gegenwärtigen Kenntnissen die jeweils vorhandenen Knochenveränderungen nicht leicht damit zu erklären. Veränderungen an den G e l e n k e n sind noch seltener, immerhin bei genauer Beobachtung doch in relativ vielen Fällen zu konstatieren. *Revilliod* hat auf eine abnorme Beweglichkeit der Interphalangealgelenke der Finger aufmerksam gemacht. Eine Erscheinung, die zwar vielfach bei sonst normalen Individuen namentlich in jüngeren Jahren angetroffen wird. *Revilliod* wies darauf hin, daß die Modelle Peruginos und Raffaels offenbar solche Veränderungen dargeboten haben. Wir haben schon 1902 darauf aufmerksam gemacht, daß nicht nur eine Überstreckbarkeit der Fingergelenke, sondern überhaupt eine etwas pathologische Beweglichkeit der Gelenke hie und da bei Basedow gefunden wird. Wir haben einen t y p i s c h e n G a n g bei gewissen Basedowkranken beschrieben, der demjenigen bei Luxatio coxae congenita ähnelt, aber viel geringer ausgesprochen ist. Hier findet sich eine abnorme Beweglichkeit des Hüftgelenks, aber zugleich eine bedeutende Muskelschwäche. Wir sind geneigt, den leicht watschelnden Gang gewisser Basedowkranker auf die abnorme Beweglichkeit der Hüftgelenke, verbunden mit Muskelschwäche zurückzuführen. Die Röntgenbilder ergeben hier gewöhnlich keine abnormen Befunde. Wir können auch beifügen, daß bei Besserung und Heilung des Basedow durch Operation sich der watschelnde Gang bessern oder bei geringen

Graden aufhören kann. Gelenkschwellungen mit Ergüssen sowie chronische Arthritiden werden zwar bei Basedow nicht selten beobachtet, gehören aber nicht zum Bilde der Krankheit.

Lymphdrüsen und lymphoide Organe.

Über das Verhalten der **Lymphdrüsen** und **lymphoiden Organe** sowie der anderen Körperdrüsen mit innerer Sekretion wird im Kapitel Pathologische Anatomie eingehend berichtet. Klinisch ist am häufigsten und sichersten die **Schwellung der Milz** nachzuweisen. Wir finden sie in ungefähr $^1/_3$ der Fälle perkutorisch oder palpatorisch vergrößert. Sehr bedeutende Grade der Milzvergrößerung werden nicht gefunden. Aber auch wenn die Milz klinisch keine Abnormitäten darbietet, kann mikroskopisch eine Vermehrung und Vergrößerung der Follikel vorhanden sein.

Nur selten sind die geschwollenen Halsdrüsen, d. h. die im Abflußgebiet der Schilddrüse gelegenen Lymphknoten, klinisch nachzuweisen. Wir haben seinerzeit ihre Häufigkeit durch Aufzeichnungen bei Operationen von Basedowstrumen dargetan. Klinisch nachweisbare, vergrößerte Lymphdrüsen wurden zuerst von *Gowers*[63] und dann von *Müller*[64], *Päßler*[65], *Mattiesen*[66] beschrieben. Sie können sich auf die verschiedensten Körpergewichte erstrecken, sind aber entschieden am Hals am häufigsten. Bei Obduktionen (s. o.) sind geschwollene Mesenterial- und Halsdrüsen am häufigsten gefunden worden. Ihre Konsistenz ist eher weich, ihre Form entspricht derjenigen einer normalen Lymphdrüse, sie sind nicht kugelig.

Vergrößerte Tonsillen bis zu Baumnußgröße sind bei Basedow nicht sehr selten. Wir[67] schätzen ihr Vorkommen auf $^1/_{20}$ aller Fälle. Die Neigung der Basedowkranken zu Anginen ist längst bekannt und in Verbindung mit der starken Reaktion der Kranken auf Infektionen von großer Bedeutung. Die Vermeidung dieser häufigen Schädigung, die vielfach Exacerbationen und Rezidive hervorruft, durch Tonsillotomie, ist sehr zu empfehlen. Es ist aber auf die große Empfindlichkeit der Basedowkranken und auf die verlangsamte Gerinnung des Basedowblutes aufmerksam zu machen.

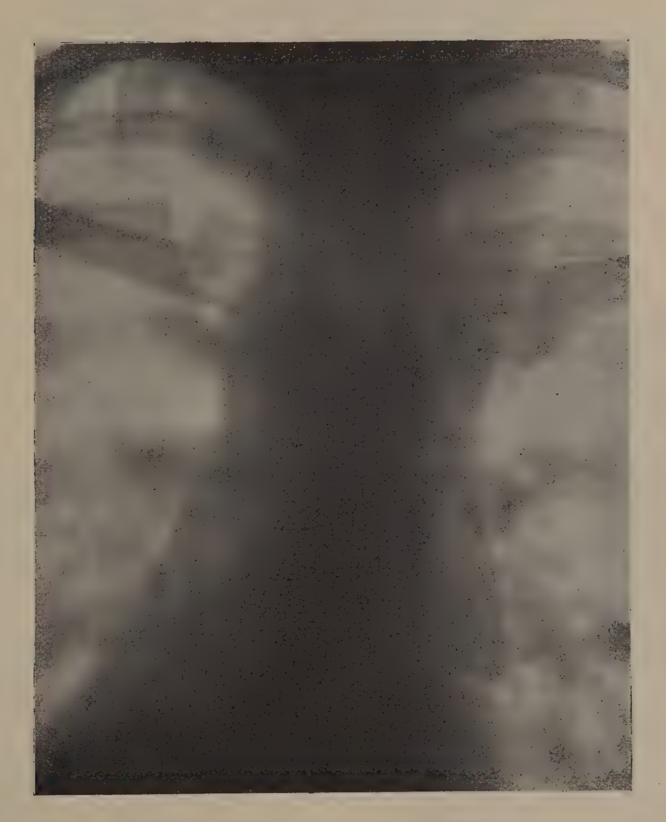
Adenoide Vegetationen in Rachen und Nase, Hyperplasie der Zungenbälge und der Darmfollikel und *Peyer*schen Plaques sind bei Basedow annähernd in gleicher Frequenz zu beobachten. Die letzteren sind klinisch nicht nachzuweisen. Wir glauben jedoch und haben es durch Autopsie und auch 2mal durch Operation nachweisen können, daß die Schwellung der Darmlymphknoten eine Druckempfindlichkeit der Därme bedingen kann, die namentlich zur Zeit einer geringen Infektion: Rhinitis, Laryngitis, Bronchitis, sehr ausgesprochen sein kann bei fehlenden Verdauungensstörungen.

Eine gewisse Beziehung der lymphadenoiden Schwellung zum Basedow muß angenommen werden und liegt schon angesichts der Blutveränderung und der häufigen lymphoiden Wucherungen in der Schilddrüse beim Basedow nahe. Ein spontanes Zurückgehen der Lymphdrüsen, adenoiden Wucherungen

in der Nase und auch der Tonsillen haben wir in unmittelbarem Anschluß an Schilddrüsenoperationen bei Basedow mehrfach gesehen.

Der klinische Nachweis einer vergrößerten Thymus ist sehr schwierig und läßt sich kaum in jedem Falle, in dem eine solche vorhanden ist, mit Sicherheit erbringen, schon aus dem Grunde, weil auch bei vorhandener Thymus die Größe derselben schwankt. Daß ein sicherer Nachweis einer Thymusvergrößerung röntgenologisch möglich sei, müssen wir des Bestimmtesten verneinen. Daß eine Thymus vom geübtem Röntgenologen auf dem Schirmbild

Fig. 124



Röntgenbild einer bedeutenden Thymushyperplasie.

an dem Vibrieren beim Schlucken und Husten erkannt werden kann (*Immelmann*[69]), ist gewiß für viele Fälle richtig. Aber auch hier, wie für die Röntgenplatte, gilt es nur für große Thymen. Am sichersten ist der Nachweis einer Dämpfung auf dem Manubrium sterni, bei abgrenzbarer Struma, unter röntgenologischer Bestätigung. Häufig reicht die Thymusdämpfung über den lateralen Rand des Manubrium sterni nach rechts oder häufiger links hinaus. Charakteristisch erscheint uns die Dämpfung des zweiten linken I. C. R. neben dem Sternum. Bei starker Vergrößerung des Herzens, bei Lungenemphysem und namentlich Stauung sowie Deformitäten: Pectus

carinatum und Skoliose, ist der perkutorische Nachweis einer Thymus sehr erschwert. Sehr selten ist der obere Pol der Thymus im Jugulum palpatorisch nachzuweisen. Es kommen da sehr leicht Täuschungen vor.

Der klinische Nachweis der Veränderungen der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion bei Basedow ist direkt nicht möglich, zumal sie alle funktioneller Natur sind. Man muß jedoch in jedem Falle, zumal bei den atypischen Basedows, auf solche Veränderungen fahnden (z. B. Röntgenaufnahme der Sella turcica [Hypophyse]).

Die Blutveränderung bei Basedow.

Trotz der nach Hunderten zählenden genauen und wiederholten neueren Untersuchungen des Hämoglobingehaltes des Blutes Basedowkranker, welche erwiesen haben, daß das Hämoglobin bei unkompliziertem Basedow in normaler Menge vorhanden ist, wird doch noch in neueren Lehrbüchern eine Anämie als häufige Erscheinung bei Basedow beschrieben. Man sollte heutzutage von einem anämischen Aussehen, wenn keine beweisende Blutuntersuchung vorliegt, nicht mehr sprechen. Die Blutuntersuchungen bei Basedow ergeben für die große Mehrzahl der Kranken einen normalen Hämoglobingehalt und eine normale, öfters übernormale Zahl roter Blutkörper. Ob wirklich der Eisengehalt des Blutes Basedowkranker von der Norm abweicht, ist nicht durch genügende Untersuchungen nachgewiesen worden.

Nach einigen vereinzelten Publikationen von Basedowfällen, die eine Verschiebung der Zahl und des gegenseitigen Prozentualverhältnisses der weißen Blutkörper zeigten (*Zappert*[70], *Chuffini*[71], *Caro*[72]), wurde von *Theodor Kocher*[73] 1908 an Hand von 106 untersuchten Fällen ein für Basedow charakteristisches Blutbild beschrieben. Daß dasselbe aber specifisch sei, wurde niemals behauptet. Dasselbe bezieht sich auf eine Vermehrung der mononucleären Leukocyten auf Kosten der gelapptkernigen. Diese Vermehrung ist, wie sich seither an über 1000 Untersuchungen gezeigt hat, bei leichter Erkrankung oft nur eine relative, prozentuale, bei schweren Fällen fast immer eine absolute. Dazu ist jedoch zu bemerken, daß gerade bei den schweren Fällen die Gesamtzahl der Leukocyten häufig vermindert ist. Die extremsten Zahlen, die *Kocher* bei Basedow fand, waren 2800 Leukocyten in toto, über 80% mononucleäre, unter 20% gelapptkernige Leukocyten. In ausgesprochenen typischen Fällen von Basedow fehlt die Blutveränderung nur ganz ausnahmsweise. Die wenigen Fälle ohne Basedowblutbild, die wir beobachteten, waren besonders schwer und erschienen prognostisch eher ungünstig. (Dasselbe hat auch *Halsted* beobachtet.) Es war in diesen Fällen eine Komplikation nicht sicher auszuschließen.

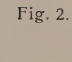
Von eminenter Bedeutung bei den hämatologischen Untersuchungen ist nicht nur eine absolut gleichmäßige Methodik, durch ein und denselben Untersucher ausgeführt, sondern vor allem die peinliche Beobachtung aller Nebenumstände, d. h. aller Faktoren, welche die Zahl und das Prozentualverhältnis

Fig. 1.



Basedow mit allgemeiner brauner Pigmentierung.

Fig. 2.





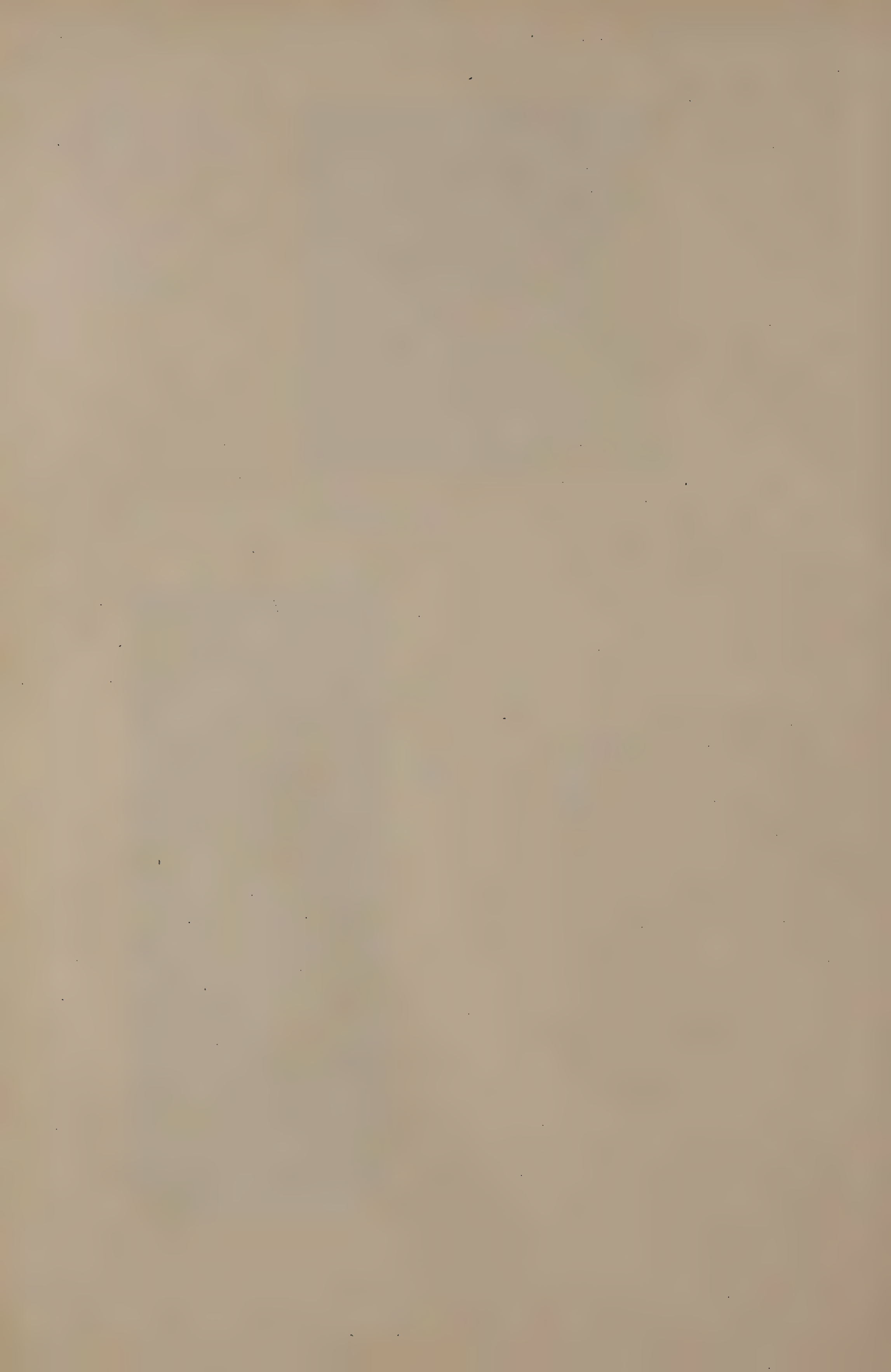
Typischer frischer Durchschnitt einer diffusen Basedowstruma.

Fig. 3.



Thymushyperplasie bei Basedow.
Normale Größe.

erlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



der Leukocyten beeinflussen können, wir nennen hier nur Muskelanstrengung, Menstruation, Schwangerschaft, jede geringste akute Infektion, latente chronische Infektionen (beginnende Tuberkulose), gewisse Medikamente. In dieser Beziehung sind die Basedowkranken sehr schwierige Objekte, weil gerade die heftige Reaktion derselben auf relativ unbedeutende Einflüsse, z. B. auch auf ganz geringe Infektionen ein Charakteristicum der Krankheit ist. Auch bei Beachtung aller dieser Faktoren bleibt bei unseren jetzigen hämatologischen Kenntnissen gerade für die hier wichtigen Bestimmungen stets ein dunkler Punkt. Es ist dies das Verhalten der großen mononucleären Zellen und der sog. Übergangsformen, deren sichere Differenzierung eben nicht immer möglich ist und deren Abgrenzung von den Lymphocyten daher sicherlich nicht immer genau gemacht werden kann. Wir möchten daher auf die Angaben von Veränderung der Zahl dieser Zellen vorläufig noch nicht zu viel geben, obschon *Reschad* und *Schilling*[74] eine besondere Splenocytenleukämie beschrieben haben. So viel steht jetzt fest, daß von allen Autoren die Lymphocytose im Blut Basedowkranker als zu dem Krankheitsbild gehörend anerkannt wird. In einer großen Zahl von schweren Fällen *Kochers*, was auch von anderen Autoren bestätigt wird, fanden sich abnorme Leukocyten, sowohl des lymphatischen als auch des myeloiden Systems.

Es ist nun namentlich in der letzten Zeit über die prognostische Bedeutung des *Kocher*schen Basedowblutbildes sehr viel geschrieben worden, nachdem dasselbe allmählich von allen Autoren bestätigt worden war. Es ist schwierig, sich über die prognostische Bedeutung der Blutveränderung auszusprechen. Es läßt sich bis jetzt das sagen, daß eine stark ausgesprochene Blutveränderung auf einen schweren Krankheitsfall hindeutet. Hingegen zeigen nicht alle schweren Fälle, wie schon oben angeführt, starke Lymphocytose. Nur bei längerer Beobachtung und wiederholter Untersuchung läßt sich etwas Weiteres aussagen. Gewöhnlich findet man auch bei Verschlimmerung der Krankheit (ohne Komplikation) eine Zunahme der Lymphocytose ohne absolute Verminderung der Leukocyten. Tritt aber bei der *Basedow*schen Krankheit eine Komplikation ein, eine Infektion, so tritt eine Leukocytose auf, welche die neutrophilen Leukocyten betrifft, während die Lymphocyten relativ vermindert sind. Dasselbe tritt ein, z. B. nach irgend welchen Operationen bei Basedow, aber auch unmittelbar nach der Schilddrüsenoperation. Die blutbildenden Organe reagieren also bei Basedow auf akute Infektionen etc. in normaler Weise, d. h. wie beim sonst gesunden Menschen. Findet jedoch diese normale Reaktion nicht statt, d. h. wenn keine Leukocytose sich findet oder statt der Neutrophilen die Lymphocyten vermehrt gefunden werden, dann zeigten sich uns die betreffenden Basedowfälle als prognostisch ungünstiger. Nach der Operation an der Schilddrüse findet also, wie eben erwähnt, eine vorübergehende neutrophile Leukocytose bei Basedow statt. Bei Besserung und Heilung der Krankheit durch die Schilddrüsenoperation geht zwar in vielen Fällen (nach unseren Nachweisen in 45%) die Normalisierung des Blutbildes mit der Besserung Hand in Hand, um bei Heilung vollständiger zu

werden; in den übrigen Fällen jedoch findet entweder nur eine geringe Besserung oder keine statt oder gar eine Verschlimmerung. Bevor wir die Erklärung der Blutveränderung bei Basedow besprechen, muß daran erinnert werden, daß auch bei Cachexia thyreopriva eine Vermehrung der Lymphocyten auf Kosten der neutrophilen Leukocyten in der Mehrzahl der Fälle gefunden wird (*Th. Kocher*[16]). Ferner hat *Th. Kocher* darauf aufmerksam gemacht, daß durch Schilddrüsenpräparate die Blutlymphocytose bei Hypothyreose vermindert wird unter Zunahme der neutrophilen Leukocyten, bei Basedow dagegen vermehrt wird unter Abnahme der neutrophilen Leukocyten. Auch experimentell und beim Gesunden konnte durch Schilddrüsenpräparate eine Lymphocytose erzeugt werden (*Caro, Turin*[75]). Ferner wird auch die Blutlymphocytose wesentlich verändert, wenn Schilddrüsenkranken für die Schilddrüse specifische Stoffe, z. B. Jod, verabreicht werden (*Weil*[76], *Frey*[77], *Zauz, Vogel* und *v. Salis*[78], *Hinteregger* und *Bauer*[79]).

W o h e r d i e B l u t v e r ä n d e r u n g b e i B a s e d o w r ü h r t, läßt sich bisher nur vermuten, den genauen Vorgang kennen wir noch nicht. *Th. Kocher* vertrat von Anfang an und vertritt auch heute noch den Standpunkt, daß die Blutveränderung bei Basedow aufzufassen sei als eine Reaktion der blutbildenden Organe, speziell der Ursprungsstätten der Lymphocyten auf den Reiz, der durch das vermehrte oder verstärkte Schilddrüsensekret auf dieselben ausgeübt wird. Diese Auffassung *Kochers* wurde energisch bestritten und mehr oder weniger modifiziert, von einer ganzen Anzahl von Autoren aber auch geteilt (*Bühler*[80], *Gordon* und *Jagic*[81], *Michailow*[82], *Roth*[83], *Lier*[84]).

Es waren namentlich die Befunde von vergrößerter Milz, Lymphdrüsen, Thymus, Tonsillen, Zungenbälgen, Darmfollikeln sowie die heteroplastische Wucherung von lymphatischem Gewebe in der Schilddrüse, Thymus, Nebennieren, Leber, Pankreas, Muskeln, welche es nahelegten, daß die Erkrankung, resp. Hyperplasie des lymphatischen Gewebes Ursache der Blutlymphocytose bei Basedow sei.

Es wurde danach von einer Reihe von Autoren die Blutveränderung bei Basedow ohneweiters auf die Hyperplasie des lymphatischen Gewebes zurückgeführt (*Hößlin, Hart, Maranon, Caro, Borchardt* etc.).

Dieser Annahme sind zunächst zwei wichtige, ja beweisende Momente entgegenzustellen. Es hat sich bisher keine sichere und stete Beziehung zwischen der Hyperplasie des lymphatischen Gewebes und der Blutlymphocytose feststellen lassen. Denn einmal liegen sichere, genau beobachtete Fälle von Basedow mit Obduktionsbefund vor, ohne die geringste Hyperplasie lymphatischen Gewebes, Fälle, welche während der ganzen Beobachtungszeit eine starke Blutlymphocytose darboten. Anderseits ist bei Hyperplasie des lymphatischen Gewebes ohne Basedow keineswegs immer, ja im Gegenteil selten Blutlymphocytose vorhanden. So bei Status lymphaticus oder thymicolymphaticus nach *Siess* und *Stoerk*[85]. Wir erinnern auch an die aleukämischen Leukämien. Es bedingt also eine Hyperplasie lymphatischer Organe nicht notwendigerweise eine Blutlymphocytose, dazu braucht es noch etwas anderes.

und es ist auch bei Vorhandensein einer Blutlymphocytose nicht stets mit Sicherheit eine Hyperplasie lymphatischer Organe anzunehmen.

Für die *Basedow*sche Krankheit ist zunächst die Blutlymphocytose, d. h. der vermehrte Übertritt von Lymphocyten ins Blut charakteristisch, erst in zweiter Linie die Hyperplasie lymphatischen Gewebes.

Nun ist aber ohneweiters zuzugeben, daß eine Wucherung lymphoiden Gewebes bei Basedow recht häufig vorkommt, aber nicht stets im Sinne einer allgemeinen Hyperplasie aller lymphatischen Organe. Wir haben ja zuerst auf das so häufige Vorkommen geschwollener perithyreoidealer Lymphdrüsen aufmerksam gemacht. Da nun aber diese Drüsenschwellungen erst mit dem Basedow auftreten (*Fr. Müller*, *Päßler*, *Sattler*) und bei Besserung und Heilung zurückgehen, so dürfen wir sie nicht ganz gleich bewerten wie die lymphatischen Schwellungen des congenitalen, sog. Status lymphaticus.

Endlich müssen wir noch angesichts der experimentellen Arbeiten von *Klose*[86] und *Lampé*[87] sowie des Einflusses der partiellen Thymusexstirpation (*Haberer*, *Garré*, *Sauerbruch*, *Capelle*, *Schuhmacher* und *Roth*, *Klose*, *Kocher* u. s. w.) auf das Blutbild, endlich gemäß den klinischen Befunden von *Heimann*, *Sehrt*, *Graff*, *Frankl* den möglichen Einfluß anderer Drüsen mit innerer Sekretion auf das Blutbild beim Basedow besprechen.

Was die Thymus betrifft, so kann von einer Beeinflussung des Blutbildes bei Basedow durch die Thymus nur die Rede sein in den Fällen, bei denen überhaupt eine Thymus vorhanden ist. Ihre Bedeutung für das Blutbild kann eine doppelte sein, wenn wir einen lymphatischen Anteil neben einem epithelialen zu unterscheiden haben. Darüber läßt sich ein abschließendes Urteil zurzeit nicht geben. Der lymphatische Anteil der Thymus dürfte in dem Falle beim Basedow in gleicher Weise beteiligt sein, wie das übrige lymphoide Gewebe. Für eine direkte Einwirkung der Thymus auf die blutbildenden Organe spricht vieles. *Seiler*[88] hat zwar experimentell eine Blutveränderung nach Thymusexstirpation nicht gefunden. *Klose* fand experimentell eine Blutlymphocytose durch Thymuspreßsaft nach Kastration. Aus den Blutbefunden nach partiellen Thymusexstirpationen bei Basedow und ohne Basedow hat sich bisher durchaus kein übereinstimmendes Resultat ergeben.

Wir können also nur sagen, daß ein wesentlicher Einfluß einer vorhandenen Thymushyperplasie auf das Blutbild beim Basedow vermutet werden muß. Etwas Ähnliches dürfte z. B. auch für die Ovarien gelten in den Basedowfällen, wo diese verändert sind.

Zusammenfassend halten wir also daran fest, daß bei der *Basedow*schen Krankheit von der funktionell erkrankten Schilddrüse aus auf die blutbildenden Organe ein Reiz ausgeübt wird, der einen vermehrten Übertritt von Lymphocyten ins Blut zur Folge hat und weiterhin auch eine Hypertrophie der Bildungsstätten der Lymphocyten, zunächst der perithyreoidalen Lymphknoten bedingen kann.

Daß ein den Basedow komplizierender Status lymphaticus (wir halten einfachheitshalber an dem Namen fest) auf die Blutveränderung und deren Verlauf von Einfluß ist, ist ohneweiters anzunehmen.

Daß eine den Basedow komplizierende Thymushyperplasie in ähnlicher Weise wie die Schilddrüsenhyperplasie auf das Blutbild bei Basedow einwirkt und also in dem Sinne potenzierend wirkt, ist sehr wahrscheinlich.

Über die Art und Weise der Beteiligung anderer Blutdrüsen an der Basedowblutveränderung wissen wir zurzeit noch nichts Sicheres.

Die Blutlymphocytose als solche haben wir als nützliche Reaktion des Organismus beim Basedow aufzufassen. Diese Reaktion ist, wenigstens teilweise, sicher von dem Zustand der blutbildenden Organe abhängig.

Vielmehr als Symptom der *Basedow*schen Krankheit anzusehen ist die von *Kocher* und *Kottmann* gefundene Verlangsamung der Blutgerinnung bei Basedow. Sie findet sich bei allen ausgesprochenen typischen Fällen und zeigt einen deutlichen, mit den übrigen Krankheitssymptomen proportionalen Wechsel. Die Gerinnungszeit des Blutes nimmt bei Besserung der Krankheit nach Schilddrüsenoperationen immer ab, sie ist ein sehr gutes Kriterium zur Beurteilung, ob bei Besserung oder Heilung die Schilddrüse gesund ist oder vorübergehend zu wenig funktioniert. Die Tatsache, daß Schilddrüsenpräparate, je nach dem funktionellen Zustand der Schilddrüse, verschieden auf die Gerinnung einwirken (*Matthes*[89], *Lidsky*[90], *Kottmann, Kocher*), läßt sich benützen für eine funktionelle Schilddrüsendiagnose nach *Kocher.* Es ist namentlich in Frühfällen von Basedow und in atypischen Fällen durch die Verabfolgung eines Schilddrüsenpräparates in kleiner Dose und vor- und nachheriger Blutuntersuchung möglich, aus der auftretenden oder zunehmenden Lymphocytose und der Verlängerung der Blutgerinnungszeit die Diagnose auf Basedow zu stellen, auch wo die Symptome noch keineswegs unzweideutig sind (s. auch funktionelle Störungen bei Struma). Beteffs der Bestimmung der Blutgerinnung müssen wir allerdings hervorheben, daß wir zur Stunde keine ganz befriedigende Methode zur praktischen Bestimmung der Blutgerinnung kennen. Es ist bei den gebräuchlichen Methoden eine ganze Anzahl von Fehlerquellen gegeben, so daß es sehr genauer Arbeit bedarf, wenn man Schlüsse daraus ziehen will. Wir wissen auch noch nicht, was die Blutgerinnung bei Basedow verzögert. Einige genaue Untersuchungen von *Fonio* haben ergeben, daß Blutplättchen bei Basedow nicht vermindert, sondern vermehrt und sehr aktiv sind, also wohl reichlich Thrombozym enthalten. Ob dasselbe aber im Basedowblut in normaler Weise frei wird, ob genügend Thrombogen im Bluteiweiß vorhanden ist und auch dieses normal frei wird oder ob die Verzögerung auf einer ungenügenden Thrombienbildung beruht, werden weitere Untersuchungen nachweisen. Eine konstante Veränderung der Blutviscosität bei Basedow wurde bisher nicht nachgewiesen. *Kottmann* und *Determann* fanden sie vermehrt, *Klose* und *Plunschy* normal, *Kaeß*[91], der die eingehendsten Untersuchungen machte, fand

bei 50% der Fälle eine Verminderung, bei 31% eine Vermehrung und bei 19% eine normale Viscosität.

Pathologische Anatomie.

Währenddem in früheren Handbüchern bei der *Basedow*schen Krankheit eine Besprechung der pathologischen Anatomie überhaupt nicht oder nur beiläufig bei den Symptomen gegeben wurde, sind wir heute in der Lage, auch diese Krankheit auf feste anatomische Veränderungen in bestimmten Organen zu basieren. Früher wurde eine ganze Reihe von Krankheiten, bei denen anatomische Veränderungen nicht oder nicht konstant gefunden wurden, als Neurosen bezeichnet. Seit der Erkenntnis der inneren Sekretion und damit der anatomischen und physiologischen Erforschung der Blutdrüsen verschwindet eine nach der anderen von den Neurosen und erscheint in faßlicher Gestalt im Kapitel der Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Eine der ersten Neurosen, welche diese Zurechtstellung erfuhr, ist die *Basedow*sche Krankheit. Gerade hier sind die Beziehungen des Leidens zum Nervensystem in ätiologischer und symptomatologischer Hinsicht so aufgeklärt worden, daß heutzutage auch der Neurologe die *Basedow*sche Krankheit nicht mehr als bloße Neurose, d. h. Krankheit mit unbekannter Pathogenese bezeichnet.

Es ist vorauszuschicken, daß specifische anatomische Veränderungen am Nervensystem auch an dem hauptsächlich in Betracht kommenden sympathischen System nicht gefunden werden.

Wir können die pathologisch-anatomischen Veränderungen einteilen in 3 Gruppen:

1. Veränderungen in der Schilddrüse;
2. Veränderungen in den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion;
3. Veränderungen an anderen Organen.

1. Veränderungen in der Schilddrüse.

Bei Basedow kommt eine Struma diffusa und nodosa vor, das Verhältnis ist nahezu 5: 1, wobei die Fälle zu den Knotenstrumen gezählt sind, bei denen sich Veränderungen in diffusen Strumateilen neben Knoten finden. Die makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen in der diffusen und knotigen Basedowstruma sind analoge.

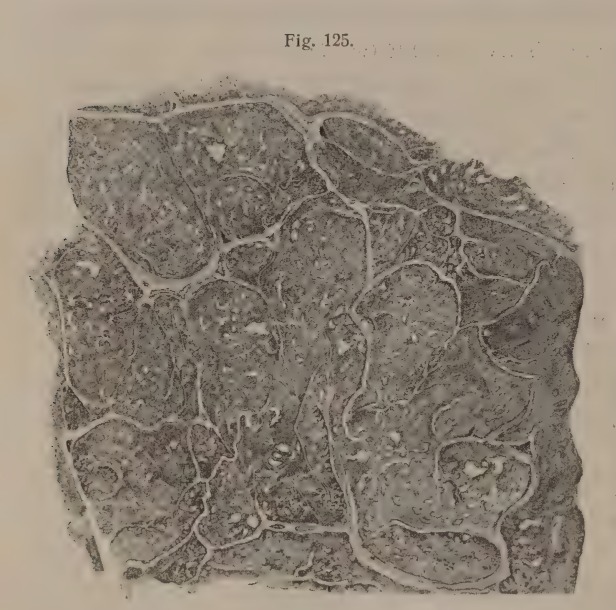
Eine Struma, d. h. eine Vergrößerung der Schilddrüse ist in allen floriden Fällen vorhanden. Die Größe ist eine sehr wechselnde.

Makroskopisch ist für die Basedowstruma charakteristisch: die Kompaktheit des Gewebes, die dünnflüssigere Beschaffenheit des von der Schnittfläche der Struma abstreifbaren Saftes, die hellere, grauweiße oder graugelbliche Farbe der Schnittfläche (s. Tafel XXII, Fig. 2).

Klinisch und intra operationem ist für die Basedowstruma in floriden Fällen die Blutfüllung, namentlich die Capillarhyperämie charakteristisch: Struma teleangiectodes (*Kocher*).

Mikroskopisch findet man eine Verflüssigung und Abnahme des Bläscheninhalts und eine geringere oder stärkere Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelien. Die Veränderung des Bläscheninhalts ist je nach dem vor der Erkrankung vorhandenen Bläscheninhalt und nach der Aktualität und Intensität der Krankheit graduell verschieden. Die Zellenveränderung hat entweder mehr den Charakter einer reinen Hyperplasie oder einer unregelmäßigen Wucherung. Im letzteren Fall sind regressive degenerative Erscheinungen, nämlich Kernveränderungen und Zellatrophie, ziemlich häufig. Die letzteren sind meist mit Desquamation der Epithelien vergesellschaftet. Auffallend häufig finden sich in der Basedowstruma reichliche Lymphocytenherde (in etwa 80%) und Lymphfollikel (40%) (s. Tafel XXIV, Fig. 3). Wir haben auf die Häufigkeit dieses Befundes zuerst aufmerksam gemacht und sie ist seither von allen Autoren, welche Gelegenheit haben, viele Basedowstrumen zu untersuchen, namentlich von *Simmonds*, bestätigt worden. Sie ist verschieden gedeutet worden. Es geht nicht an, sie einfach als ektopische Bildung, also als Teilerscheinung von Status lymphaticus zu bezeichnen. Denn abgesehen davon, daß lymphatisches Gewebe auch in der normalen Schilddrüse und Struma ohne Status lymphaticus vorkommt, so ist ihr Vorkommen in der Basedowstruma viel häufiger als dasjenige des Status lymphaticus, mit anderen Worten: lymphatisches Gewebe findet sich reichlich in der Basedowstruma von Individuen, die keine Spur von Status lymphaticus aufweisen. Auch eine Beziehung zur Thymushyperplasie ist nicht nachweislich. Ob die mehr diffusen Lymphocytenherde und die eigentlichen Lymphfollikel mit Keimcentren als ganz gleichwertig aufzufassen sind, ist die Frage. Zweifelsohne können wir die Wucherung des lymphoiden Gewebes als Folge der funktionellen Erkrankung des Organs ansehen.

Fig. 125.



Durchschnitt einer typischen diffusen Basedowstruma. (Lupenvergrößerung.)

Wir können histologisch einteilen (s. Tafel XXIII, Fig. 1—4 u. Tafel XXIV, Fig. 1 u. 2):

1. Basedowstrumen mit vorwiegend regelmäßiger Zellwucherung und ausgesprochener Zellhypertrophie und Verflüssigung und Verminderung des Bläscheninhalts.

2. Basedowstrumen mit vorwiegend unregelmäßiger Zellwucherung und geringer Zellhypertrophie und Verflüssigung und Verminderung des Bläscheninhalts.

2*a*) ohne, 2*b*) mit ausgedehnten Kern- und Zellveränderungen.

3. Basedowstrumen mit geringer oder nur stellenweise vorhandener Zellveränderung vom Charakter derjenigen sub 1 oder sub 2 mit angesichts der Größe des Organs nur relativer Verflüssigung und Verminderung des Bläscheninhalts.

4. Basedowstrumen mit vorwiegend kleinen Bläschen, mit wenig oder keinem Bläscheninhalt, mit ausgesprochenen degenerativen Erscheinungen, zahlreichen oder nur einzelnen ganz atrophischen degenerierten Läppchen: Spätstadien.

5. Basedowstrumen ohne Zellhypertrophie mit geringer Zellwucherung und mehr oder weniger Verminderung und Verflüssigung des Bläscheninhalts: atypische Formen.

Lymphocytenwucherungen finden sich in allen verschiedenen Basedowstrumen, am reichlichsten bei denen sub 2, 4 und 5, am spärlichsten bei denen sub 3. Von Wichtigkeit ist, daß pathologisch-anatomisch nachgewiesen werden kann, daß viel häufiger als bisher angenommen wurde, vor dem Basedow eine diffuse Kolloidstruma vorhanden ist, deren Jodbehandlung eine Disposition zu Basedow schafft, resp. die Krankheit zum Ausbruch bringen kann, zweitens, daß eine Disposition zu Basedow in der Pubertätsstruma (physiologischer Basedow), wahrscheinlich auch in gewissen congenitalen Strumen (s. Pathogenese) auch pathologisch-anatomisch nachweisbar ist, nämlich Hypertrophie und Hyperplasie der Zellen, Verminderung des Kolloids (Struma parenchymatosa), aktive Hyperplasie (Marine).

Ferner ist wichtig, daß histologisch in der Struma bei Basedow ein **progressiver Prozeß** nachgewiesen werden kann, entsprechend dem verschiedenen Verlauf der Krankheit sehr verschieden progredient, und daß dieser Prozeß teilweise einen regressiv-degenerativen Charakter hat und daß in bestimmten Fällen der regressive Charakter vorwiegt und dann ein Spät- oder Endstadium gefunden wird.

Bei der histologischen Diagnose Basedowstruma sind also folgende Momente zu berücksichtigen:

1. Der Zustand der Schilddrüse vor der Krankheit;
2. das chemische Verhalten der Drüse (s. pathologische Physiologie);
3. die Dauer und die Art des Beginns der Krankheit;
4. die Behandlung der Basedowstruma oder der Struma vor dem Basedow.

Unter diesen Voraussetzungen kann eine histologische Diagnose der Basedowveränderung stets gemacht werden und erklären sich nicht nur die histologischen, sondern auch die Mehrzahl der klinisch verschiedenen Formen der *Basedow*schen Krankheit. Die neuesten Arbeiten über pathologische Anatomie der Basedowstruma stammen von *A. Kocher*[92], *Simmonds*[93], *Zander*[94], *Öhler*[95], *Roussy* und *Clunet*[96], *Wilson*[97], *Tomasczewski*, *Pettavel*[99], *Ribbert*[100],

Rautmann[101], *Otto*[102], *Capelle* und *Bayer*[103], *Sudeck*[104], *Klose*[228]. Wir haben weitaus die größte Zahl von Basedowschilddrüsen genau untersucht, und zwar unter genauer Berücksichtigung der Klinik und auch der chemischen Befunde (s. pathologische Physiologie). Darum ist unsere Arbeit auch besonders lang geworden, weil sich tatsächlich bei Basedow eine ganze Anzahl verschiedener histologischer Veränderungen finden, die nicht ohneweiters unter einen Hut gebracht werden können und deren Erklärung nicht mit ein paar Worten oder Sätzen gegeben werden kann. In dem Rahmen dieses Lehrbuches können nicht alle Details gegeben werden, noch weniger alle möglichen Deutungen der vorliegenden Veränderungen. Wir haben deshalb hier nur eine Zusammenfassung gegeben, in der das Wichtigste erwähnt ist. Die oben genannten Autoren, deren Arbeiten seit der unseren erschienen sind, haben alle die von uns beschriebenen Veränderungen gefunden (allerdings je nach der Zahl und der Art er untersuchten Fälle mehr die einen oder die anderen), so daß man sagen kann, daß gegenwärtig sowohl bei den Klinikern als bei den pathologischen Anatomen über das Vorkommen typischer histologischer Veränderungen in der Schilddrüse bei Basedow kein Zweifel mehr besteht. Über die Deutung der Veränderungen jedoch herrscht noch keine gemeinsame Ansicht.

Wir haben in unserer histologischen Arbeit die Ansicht vertreten, daß die physio-pathologische Veränderung der Schilddrüse bei *Basedow*scher Krankheit überhaupt nicht mit einem Schlagwort (wie Hyperplasie, Hyperthyreoidismus, regressive Veränderung, infantile Veränderung etc.) bezeichnet werden kann, sondern daß wir es mit einer komplizierteren, im Verlaufe der Krankheit wechselnden Veränderung zu tun haben. Wir müssen hier ausführen, daß mehrere der oben angeführten Autoren bestimmte Veränderungen, die ihnen bei ihren zum Teil spärlichen Fällen gerade häufiger und ausgesprochen zu Gesicht kamen, in den Vordergrund geschoben haben und ihre physio-pathologischen Erklärungen darauf aufgebaut haben. *Roussy* und *Clunet* fanden in einer Anzahl von Fällen eosinophile Zellhaufen, wie wir sie auch beschrieben haben, und nehmen deshalb eine Dyshyperplasie an. *Rautmann* fand eine weitgehende Analogie der Basedowschilddrüse mit infantilen menschlichen Drüsen und nimmt deshalb an, die Basedowveränderung bestehe in einem infantilen sekretorischen Zustand. *Ribbert* endlich fand relativ häufig die degenerativen Veränderungen, die wir zuerst genau beschrieben haben, und sucht nun alle, auch die übrigen Befunde, darauf zuzuschneiden, um zum Schlusse zu gelangen, daß in der Basedowstruma ein regressiver Prozeß vorliegt. Er nimmt aber trotzdem im Anfange einen Hyperthyreoidismus an. Wir haben in unserer schon mehrmals erwähnten histologischen Arbeit alle Befunde dieser drei Autoren schon erhoben und gewürdigt. Es geht nicht an, eine der drei Veränderungen so auszubauen, daß sie mit den Befunden bei allen Basedowfällen vereinbar wäre. Das geht auch schon aus dem Gegensätzlichen zweier Anschauungen hervor: ist es ein infantiles Gewebe, so kann es nicht regressiven Charakter haben, man findet aber tatsächlich sichere degenerative

Veränderungen, diese können zwar in infantilen Drüsen auch vorkommen, dann sind sie aber durch bestimmte Ursachen erzeugt und für die fötale oder kindliche Schilddrüse keineswegs specifisch.

2. Veränderungen in den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion.

Erst in neuerer Zeit haben wir hierüber, angeregt durch die klinischen Untersuchungen von *Falta, Eppinger, Rudinger* und ihren zahlreichen Nachfolgern, genauere Auskunft bekommen. Über die Häufigkeit des Vorkommens dieser Veränderungen läßt sich anatomisch nichts Sicheres aussagen, da doch nur ein kleiner Teil der Krankheitsfälle überhaupt zur Untersuchung gelangt und von diesen nur ein Bruchteil genau untersucht wird. Ferner gelangen meist nur schwere Fälle zur Untersuchung. Dasselbe gilt für die Zeit des Auftretens dieser Veränderungen. Es kann zurzeit anatomisch nicht festgestellt werden, ob diese oder jene Veränderungen primär oder sekundär sind. Klinisch haben wir aber schon eine Reihe von Anhaltspunkten zur Entscheidung dieser Frage und zur Diagnose der Veränderungen (siehe dort). Im Vordergrund betreffs Häufigkeit und Genauigkeit der Untersuchungen steht das lymphatische System, das wir wegen seiner engen Beziehung zu den endokrinen Drüsen mit diesen besprechen.

1. Milz.

Wir finden bei Basedow in einer großen Anzahl von Fällen eine Vergrößerung der Milz, die sehr bedeutende Dimensionen annehmen kann, aber auch, wenn das Organ nicht über normale Größe herausgeht, zeigen sich mikroskopische Veränderungen. Diese bestehen in einer Hyperplasie der Follikel. Die Follikel sind vermehrt und zeigen öfters Keimcentren (*Pettavel, Rautmann*). Klinisch ist die Vergrößerung nachweislich bei nahezu $^1/_3$ der typischen Basedowfälle. Bei Autopsien wurde sie in 66% der Fälle gefunden. Die Vermehrung und Vergrößerung der Follikel sowie die Bildung von Keimcentren geht aber nicht parallel mit der Größe des Organs.

2. Die Lymphdrüsen.

Die Lymphdrüsenschwellung wurde schon lange von *Gowers, Müller, Kocher* klinisch festgestellt. Sie betrifft selten alle Drüsen resp. Drüsengebiete, sondern ist fast immer auf bestimmte Gebiete beschränkt. Im Vordergrunde steht hier die Schwellung der Cervicaldrüsen. Sie werden bei Operationen häufig bis über Bohnengröße gefunden. Bei Sektionen werden die Cervicaldrüsen sozusagen immer, aber sehr verschieden stark vergrößert gefunden, selten ist eine Schwellung aller Lymphdrüsen, häufiger sind noch die Bronchial-, Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen vergrößert gefunden worden. Bei wiederholten Operationen ist mit Sicherheit festgestellt worden, daß die Schwellung der Cervicallymphdrüsen mit der Besserung der Krankheit, also z. B. nach Ligaturen zurückgeht (*Kocher*), was auch *Sattler* angibt. Sehr

bemerkenswert ist die Beobachtung von *Kocher*[105], *Brauer*, *Müller*[106] und *Gowers*[107] von familiären Lymphdrüsenschwellungen bei Basedowkranken und Kropfträgern.

Mikroskopisch findet sich bei generalisierter Drüsenschwellung, seltener bei lokalisierter, in den geschwollenen Lymphdrüsen nur das Bild einer mäßigen, einfachen Hyperplasie: Vermehrung und Vergrößerung der Follikel, mit oder ohne Bildung von Keimcentren. In allen Fällen findet sich in den Cervicaldrüsen, hie und da auch in den Bronchialdrüsen markige Schwellung, sog. Sinuskatarrh, hie und da chronisch entzündliche Erscheinungen, hie und da Tuberkulose.

3. **Die Zungenbalgdrüsen, Tonsillen, Darmfollikel und Peyerschen Plaques** werden in einer relativ geringen Anzahl von Sektionen von Basedowfällen geschwollen gefunden; es handelt sich mikroskopisch um Vermehrung und Vergrößerung der Lymphocytenherde und der Keimcentren. Häufig allerdings finden sich auch entzündliche Erscheinungen, namentlich Plasmazellen, daneben Granulocyten (*Rautmann*).

Die Vergrößerung der Milz, der Lymphdrüsen und des übrigen lymphoiden Gewebes wird gewöhnlich zusammen beschrieben und unter dem Kollektivnamen des Status lymphaticus aufgeführt.

Es ist vor allem hervorzuheben, daß die Schwellung des gesamten lymphatischen Apparates bei Basedow viel seltener ist, als man eine Zeitlang anzunehmen geneigt war. Nachdem *Bartel* und *Stein* das Verhalten der Lymphdrüsen und des lymphatischen Gewebes beim Status lymphaticus in den verschiedenen Altersperioden genau beschrieben hatten, hat *Wiesel* darauf aufmerksam gemacht, daß man nicht bei jeder Vergrößerung lymphatischer Apparate ohneweiters von Status lymphaticus sprechen darf.

Bei Basedow ist also (wir haben dies schon 1901 hervorgehoben) in der Mehrzahl der Fälle nur eine umschriebene Drüsenschwellung vorhanden, und zwar im Gebiete der Cervicaldrüsen, speziell in den Abfuhrgebieten der Glandula thyreoidea.

Mikroskopisch entspricht auch die Veränderung hier nicht dem beim Status lymphaticus zu findenden Bilde. Es handelt sich hier um markige Schwellung, resp. sog. Sinuskatarrh.

Wir haben diese Veränderung schon 1901 durch die toxische Wirkung des vermehrt abgeführten Schilddrüsensekretes erklärt und können heute diese Annahme nur in vollem Maße bestätigen. Inwiefern die Veränderung in den übrigen Drüsen und in der Milz als Teilstücke eines sog. Status lymphaticus aufzufassen sind, läßt sich kaum sagen. Eine Milzvergrößerung findet sich bei Status lymphaticus übrigens nicht immer. *Rautmann* hält die Schwellung des gesamten lymphatischen Gewebes für eine Folge der Hyperthyreose.

4. Thymus.

Wir konstatieren vor allem, daß die Befunde bei Basedow der Ausgangspunkt der ganzen modernen Thymusforschung gewesen sind. Aus Sektions-

befunden ist zunächst hervorgegangen, daß eine große Thymus bei Basedow häufig vorkommt (s. Tafel XXII, Fig. 3). *Markham*[108] hat schon 1858 eine besondere Form *Basedow*scher Krankheit mit vergrößerter Thymus beschrieben. Die größten Gewichte der Thymus bei Basedow sind die folgenden: *Schloffer* 80, *Rautmann* 90, *Gierke* 97, *Pettavel* 110, *Capelle* 123, *Gebele* 130, *Crotti* 160 *g*. Diese Gewichte gehen, auch ohne Berücksichtigung des Alters der Patienten, weit über die Norm heraus. In einer überwiegenden Anzahl von Fällen geht hingegen das Gewicht der vorhandenen Thymus absolut nicht über das maximale normale Gewicht heraus; verglichen mit dem Alter der Patienten jedoch handelt es sich meist um sehr große Thymen. Auf der anderen Seite sind zahlreiche genaue Sektionen von Basedow publiziert, bei denen das Gewicht der Thymus auch in bezug auf das Alter mit dem normalen Durchschnittsgewicht übereinstimmt. Endlich sind genaue Sektionen von Basedow bekannt, wo keine Spur von Thymusgewebe mehr gefunden wurde. Histologisch sind die Befunde keineswegs durchwegs übereinstimmend. Hier ist aber zu erwähnen, daß wir über das normale histologische Verhalten der Thymus noch nicht genügend aufgeklärt sind. Die Mehrzahl, jedoch keineswegs alle Autoren sind heute der Ansicht, daß die Reticulumzellen epithelialer Natur sind. Die freien Zellen: die Lymphocyten, neutrophilen, eosinophilen Leukocyten, Granulocyten (*Rautmann*), Mastzellen und Plasmazellen, lassen sich von den Blutzellen und den gleichen Gebilden in anderen Organen nicht differenzieren und sind wohl bis auf weiteres als immigriert anzusehen (*Hammar*[27, 28]). Immerhin ist die Auffassung *Stoehrs*, der die Lymphocyten der Thymus auch als epitheliale Zellen ansieht, nicht als widerlegt anzusehen. Im Gegenteil werfen neuere Arbeiten von *Fulci* und *Rautmann* diese Frage wieder auf. Die Auffassung der Thymus als innersekretorische Drüse gewinnt immer mehr an Boden und dürfte, auch wenn die freien Zellen nicht epithelialer Natur sind, keine Einschränkung erfahren, da wir eine innersekretorische Funktion des lymphoiden Gewebes nicht ohneweiters negieren dürfen. Wichtig ist der Befund *Hammars*[30], daß histologisch eine Persistenz von funktionierendem Thymusgewebe (Mitose von Reticulumzellen und Lymphocyten und Neubildung *Hassal*scher Körper) bis ins hohe Alter beim normalen Menschen nachgewiesen werden kann. Wir haben also die sog. Altersinvolution nur aufzufassen als Ausdruck einer verminderten Funktion, was aber eine Funktion des restierenden Parenchyms nicht nur nicht hindert, sondern funktionelle Veränderungen wie in der Zeit der starken Funktion (bis zur Pubertät) zuläßt. Es ist jedoch oft sehr schwer, den Unterschied zwischen Alters- und akzidenteller Involution festzustellen. Physiologisch-pathologisch müssen wir die akzidentelle pathologische Involution der Thymus, die irreparable Veränderungen des Parenchyms setzt, als die Funktion herabsetzend ansehen. Für das Vorkommen einer Hypofunktion bei Thymusatrophie fehlen jedoch bisher jegliche Anhaltspunkte. Eine Hyperplasie dürfen wir dann annehmen, wenn die Größe des Organs, resp. die Menge des Parenchyms, mit dem Alter des Individuums verglichen, über die

Norm herausgeht und wenn histologisch nur eine Vermehrung normaler Elemente zu finden ist. Wir unterscheiden heute in der Pathologie im wesentlichen 3 Arten von Thymushyperplasien:

1. Die sog. Markhyperplasie, bei der die Rinde eine verminderte Entwicklung, aber mit normalen Elementen zeigt. Die Reticulumzellen im Mark sind stark überwiegend, die *Hassal*schen Körper sind vermindert und zum Teil hyalin oder kalkig degeneriert, dabei aber zum Teil sehr groß.

2. Thymushyperplasie mit Verbreiterung der Rinde und des Markes. In der Rinde finden sich kleine und große Zellen und ein Reticulum. Das Mark zeigt Vermehrung und Vergrößerung der *Hassal*schen Körper, von denen die meisten degeneriert sind. Die Reticulumzellen des Marks sind sehr reichlich und sehr groß und drängen die kleinen Zellen des Marks ganz in den Hintergrund. Es ist jedoch fraglich, ob dies nicht Erscheinungen akzidenteller Involution sind.

3. Thymushyperplasie mit infantilem Typus. Sie wird gewöhnlich in Gegensatz gebracht zu den ersten zwei Formen und wird eigentlich nicht als Hyperplasie bezeichnet. Das Verhältnis von Rinde und Mark verhält sich wie beim Kinde. Die Elemente in Rinde und Mark zeigen nichts Abnormes, sie sind nur vermehrt. Die *Hassal*schen Körper sind vermehrt, aber klein.

Wenn eine solche Thymus das größtmögliche normale Gewicht der kindlichen Thymus nicht übersteigt, so wäre sie als Thymus persistens (Subinvolution *Hammar*) zu bezeichnen, wenn sie größer ist, als gemischte reine Hyperplasie der Thymus. Über die physiologische Bedeutung aller dieser 3 Formen von Thymushyperplasie sind wir noch in keiner Weise orientiert. In allen diesen Thymen können sich Zeichen von Alters- und akzidenteller Involution finden. Das Vorhandensein solcher Zeichen spricht für echte Thymushyperplasie, im Gegensatz zu Thymus persistens.

Diese 3 Formen der Thymushyperplasie sind sowohl bei Basedow als auch ohne Basedow gefunden worden. Eine vierte Form von Thymushyperplasie fanden *Capelle* und *Bayer* bei einem Falle von Basedow. Es handelte sich hier um eine Hyperplasie mit juvenilem Typus. Die *Hassal*schen Körper waren hier in normaler Menge und von normalem Bau, ganz auffällig war das starke Überwiegen der kleinen Zellen im Mark auf Kosten der epitheloiden und eosinophilen Zellen.

Es ist nun immerhin sehr auffällig, daß die meisten Autoren (*Pettavel, Simmonds, Haberer, Rautmann*) fast durchwegs den **infantilen** Typus (3) fanden. Ein gewisser Wechsel in der Zahl der Thymuselemente, der kleinen Zellen (Lymphocyten) und der großen Zellen (Reticulumzellen) kommt aber auch in diesen Basedowthymen vor, trotzdem stehen sie alle dem infantilen Typus am nächsten. *Rautmann* hat aus vergleichend anatomischen Untersuchungen den Schluß gezogen, daß die Unterschiede in der Zahl der einzelnen Thymuselemente sich so erklären, daß die großen Basedowthymen mehr fötalen Typus zeigen, je kleiner jedoch die Basedowthymus ist, desto mehr nähert sich ihr Bau dem juvenilen Typus. *Hammar* hat 19 Basedowthymen untersucht, wovon 72%, verglichen mit den gleichaltrigen normalen Thymen, supranormale

Parenchymwerte zeigten. Er glaubt nicht, daß es sich um einen normalen Kindertypus handelt und hält für das Charakteristische der Basedowthymus, gegenüber jener, die Seltenheit großer *Hassal*scher Körper und das Fehlen verkalkter *Hassal*scher Körper.

Klose hat 24 Basedowthymen untersucht, er fand die verschiedenen Formen der Hyperplasie. Er hält die Vermehrung der epithelialen Zellen und der *Hassal*schen Körper für Basedow charakteristisch.

Weitere und zahlreichere Untersuchungen werden diese Fragen aufzuklären haben.

In allen Fällen von Basedow, bei denen das Gewicht des vorhandenen Thymusparenchyms größer ist als in der Norm im gleichen Alter, sind wir berechtigt, von Hyperplasie im weitesten Sinne des Wortes zu sprechen. Daneben gibt es Fälle, bei denen das Gewicht und die Größe des Thymusparenchyms dem Alter des Individuums entsprechen, ferner Fälle mit vermindertem Thymusparenchym mit ausgesprochener Alters- oder Zeichen akzidenteller Involution und endlich Fälle, bei denen kein Thymusparenchym gefunden wurde. Es steht also fest, daß eine konstante Erkrankung der Thymus oder gar eine konstante Hyperplasie der Thymus bei Basedow nicht vorhanden ist, wie *Hart*, *Melchior* und *Klose* anzunehmen geneigt sind.

Hingegen steht es ebenso fest, daß eine solche in vielen Fällen, wir dürfen wohl sagen in der Hälfte aller Fälle, vorhanden ist.

Über die physiologische Bedeutung der Thymushyperplasie überhaupt sind wir noch gar nicht orientiert. Wenn wir einen Schluß aus den vorliegenden anatomischen Thymusuntersuchungen bei Basedow ziehen wollen, so kann derselbe, angesichts der noch durchaus unaufgeklärten normalen Histologie, nur als ein provisorischer bezeichnet werden. Er lautet: In den Basedowfällen, in denen überhaupt eine Veränderung der Thymus gefunden wird, handelt es sich, gegenüber der Norm im entsprechenden Alter, um vermehrtes funktionstüchtiges Thymusgewebe. Entsprechend der Vermehrung aller Thymuselemente wäre eine vermehrte Funktion anzunehmen. Wenn wir über die Natur der einzelnen Elemente orientiert sein werden, wird es möglich sein zu urteilen, ob es sich nur um eine funktionelle Hyperplasie einer innersekretorischen Drüse handelt oder auch um Hyperplasie eines lymphatischen Anteils, der mit der Hyperplasie des übrigen lymphatischen Gewebes in Beziehung zu bringen wäre.

Von besonderen, nur vereinzelten Befunden in der Basedowthymus soll hier nur der Befund von Lymphfollikeln mit Keimcentren (*Pettavel*, *Klose*) erwähnt werden.

Das Verhalten der eosinophilen Zellen der Thymus bei Basedow, auf das *Capelle* und *Bayer*[109] sowie *Klose* besonderes Gewicht legten, ist durchaus kein charakteristisches und kann nicht in Beziehung gebracht werden mit dem übrigen Verhalten der Basedowthymus oder mit dem klinischen Verhalten des Falles.

Betreffs Status lymphaticus und Thymus bei Basedow siehe die Arbeiten von: *Bartel*[110], *Basch*[111], *Bayer*[112], *Bialy*[113], *Boit*[114], *Capelle*[115], *Crotti*[116], *Fulci*[117], *Gebele*[118], *Gierke*[119], *Haberer*[120], *Hammar*[121, 227], *Hansemann*[122], *Hart*[123], *Himsel*[124], *Klose*[125, 228], *A. Kocher*[126], *Lenormant*[127], *Matti*[128], *Meinhold*[129], *Melchior*[130], *Mönchsberg*[131], *Morel*[132], *Pallesen*[133], *Pappenheimer*[134], *Pettavel*[135], *Rautmann*[136], *Rose*[137], *Sauerbruch*[138], *Schloffer*[139], *Schraube*[140], *Schridde*[141], *Simmonds*[142], *Stoehr*[143], *Thorbeke*[144], *Weidenreich*[145], *Weill* und *Weidenreich*[146], *Wiesel*[147].

5. Geschlechtsdrüsen.

Pettavel hat einen Hoden bei Morbus Basedowii mikroskopisch untersucht und fand keine Veränderungen. In den Ovarien dagegen, welche häufiger untersucht wurden, fanden sich relativ häufig, ungefähr in $^2/_3$ der zur Autopsie gekommenen Fälle, Veränderungen. Die Resultate der verschiedenen Untersucher stimmen miteinander gut überein. Es handelt sich makroskopisch um eine Verkleinerung des Organs, mikroskopisch um eine Verminderung der Zahl der Primitivfollikel. Jedoch ist bei makroskopischer Verkleinerung der Ovarien nicht stets eine Abnahme in der Zahl der Primitivfollikel zu finden. Es handelt sich also um eine Hypoplasie oder Atrophie der Ovarien. Für die letztere Annahme, welche von den meisten Autoren gemacht wird, spricht der Befund von Induration der Primitivfollikel. Aus dem klinischen Bilde soll hier nur hervorgehoben werden, daß eine Veränderung in der Zeugungsfähigkeit und der Geschlechtscharaktere bei Morbus Basedowii nur ausnahmsweise vorhanden ist. Klinisch findet sich, wie *Kocher* zuerst beschrieben hat, am häufigsten eine Abnahme oder ein Aufhören der Menses, jedoch ist dies keineswegs konstant. Es hat sich gezeigt, daß auch in den Fällen, wo pathologisch-anatomisch eine Abnahme der Größe des Organs und der Zahl der Primitivfollikel gefunden wurde, zwar meist, aber nicht ausnahmslos eine Abnahme der Menses vorhanden war. Ferner hat sich eine Abnahme und langdauernde Cessatio mensium auch bei Fällen gezeigt, bei denen eine Veränderung der Ovarien bei der Sektion nicht nachgewiesen werden konnte. Der Umstand, daß aber die Abnahme und das Aufhören der Menses erst nach Beginn des Morbus Basedowii auftreten, würde die Annahme einer sekundären Atrophie nahelegen.

6. Nebennieren.

Klinisch ist für die Nebennieren bei Morbus Basedowii eine Hyperfunktion postuliert worden. Immerhin ist es gerade dem Kliniker (*Kocher*) schon lange aufgefallen, daß in einer nicht so geringen Anzahl von Fällen Symptome vorhanden sind, die mehr für eine Hypofunktion der Nebennieren sprechen.

Pathologisch-anatomisch ist es das Verdienst *Pettavels*, zum erstenmal an den Fällen der *Kocher*schen Klinik die Nebennieren genauer untersucht zu haben. Vorher hat nur *Fr. Müller*[148] in einem Falle von Basedow auf eine abnorme Kleinheit der Nebennieren aufmerksam gemacht. Aus diesen Untersuchungen *Pettavels* ergibt sich denn auch die Bedeutung der

Nebennierenveränderungen beim Basedow ohneweiters. Es ist auch für die Nebennieren eine konstante gleichmäßige Veränderung bei allen Fällen von Morbus Basedowii **nicht** zu finden. In der großen Mehrzahl der Fälle (es sind in 64% der zur Sektion gekommenen *Kocher*schen Fälle Nebennierenveränderungen gefunden worden) findet sich, schon dem Gewichte nach, eine Abweichung zur Norm, nämlich eine Verminderung des Gewichtes, die hie und da bis zur Hälfte des normalen Gewichtes heruntergeht.

Histologisch zeigen die Zellen des Markes nur spärliche oder schwache oder gar keine Chrombräunung. Dabei fand aber *Pettavel* in der Mehrzahl dieser Nebennieren mehr oder weniger große Zellen mit namentlich großen Kernen, wie wir sie bei ausgesprochener Markhypertrophie der Nebennieren finden. Währenddem die bisher vereinzelten Befunde als Atrophie des Nebennierenmarkes aufgefaßt wurden, kommt *Pettavel* zum Schluß, daß es sich um eine Hypoplasie des Nebennierenmarkes handelt, da eigentliche atrophische Erscheinungen an den Markzellen nicht vorhanden sind. Daneben besteht aber eine wenigstens partielle celluläre Hypertrophie der Markzellen, in der wir zum mindesten eine Tendenz zur Hyperfunktion sehen müssen. Da sie sich aber auch in den Basedownebennieren mit normalem Gewicht und starker Chromreaktion finden, können wir in diesen Fällen doch wohl eine wenn auch nur geringe Hyperfunktion annehmen.

Anschließend dürfte hier noch bemerkt werden, daß diese Nebennierenmarkhypoplasie bei Morbus Basedowii zwar mit Status lymphaticus kombiniert, aber auch unabhängig vom Status lymphaticus gefunden wird. Ziemlich konstant findet sie sich zusammen mit Thymushyperplasie. Es dürfte aber gemäß den Untersuchungen eine Beziehung beider nur so angenommen werden, daß die Thymushyperplasie in gewisser Abhängigkeit von der primären Nebennierenhypoplasie wäre. Die Nebennierenrinde ist in der Mehrzahl der Fälle normal. Hie und da findet sich ein verminderter Fett- oder Pigmentgehalt der Rinde bei Basedow: *Hirschlaff*, *Landau*, *Pettavel*, *Matti*, *Rautmann*. Von sonstigen besonderen Befunden in den Nebennieren bei Basedow erwähnen wir nur vereinzelte Befunde von Lymphocytenherden in Mark oder Rinde (*Askanazy*, *Pettavel*). Die Basedowfälle mit starker Nebennierenmarkhypoplasie gehen mit starker Thymushyperplasie einher. Jedoch gibt es auch Basedowfälle mit Nebennierenmarkhypoplasie ohne Thymushyperplasie.

7. Pankreas.

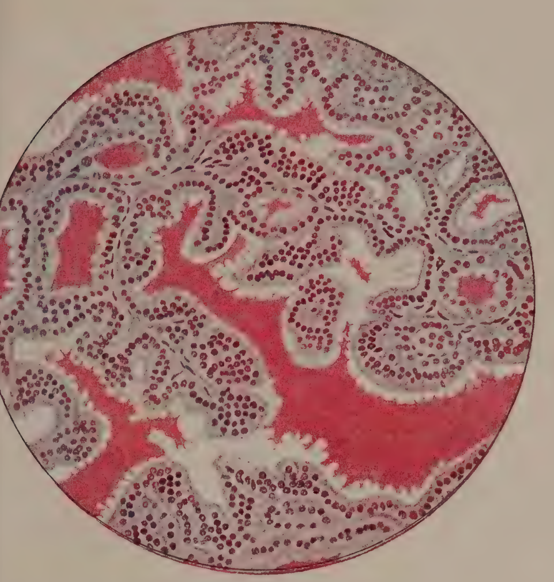
Das Pankreas bei Basedow hätte das Interesse der pathologischen Anatomen eigentlich früher und intensiver in Anspruch nehmen sollen, da gewisse Beziehungen zwischen Basedow und Diabetes schon seit 1869 beobachtet worden sind und *Kraus*, *Ludwig* und *Chvostek* schon 1892 auf das nicht seltene Vorhandensein alimentärer Glykosurie aufmerksam gemacht haben. Der Grund, warum dies nicht geschehen ist, liegt wohl einfach in äußeren Umständen, da wegen der raschen postmortalen Selbstverdauung

des Pankreas schwer einwandfreies Material erhalten werden kann. Klinisch ist für das Pankreas eine Herabsetzung der Funktion postuliert worden. In ungefähr $^1/_4$ aller Basedowfälle findet sich alimentäre Glykosurie, in 2—3% Kombination mit Diabetes. Für die letzteren Fälle fehlen anatomische Untersuchungen. In den ersteren sind sie sehr spärlich. Es wurde zunächst nur makroskopisch eine geringe Größe des Organs gefunden, dann eine quantitative Verminderung der *Langerhans*schen Inseln und eine mäßige Atrophie der Acini, endlich von *Pettavel* in einem Falle eine Veränderung der Inselzellen, welche progredient bis zur vollständigen Koagulationsnekrose zu verfolgen war. Daneben fanden sich Lymphocytenherde um die *Langerhans*schen Inseln und auf dieselben übergreifend, die denjenigen in der Thyreoidea bei Basedow ähnlich sind. Die Veränderungen sind mit denjenigen, die *Weichselbaum* bei Diabetes am genauesten beschrieben hat: hydropische Degeneration der Inseln, Sklerose und Atrophie, nicht identisch. Ob wir es in den Fällen, bei denen das Pankreas klein gefunden wurde, mit Atrophie oder Hypoplasie zu tun haben, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Von *Pettavel* wurden zwar im Parenchym keine Zeichen von Atrophie gefunden, aber die bindegewebigen Septen waren verbreitert. Betreffs der Veränderungen an den Inselzellen ist eine postmortale Veränderung nicht mit Sicherheit auszuschließen. Die Lymphocytenherde dürften wie diejenigen in anderen Organen bei Basedow als ektopische Bildungen aufzufassen sein. Aus den wenigen Befunden lassen sich keine sicheren Schlüsse ziehen. Es ist möglich, daß die Veränderungen in den *Langerhans*schen Inseln insofern als charakteristisch aufgefaßt werden können, als sie als reaktive, veranlaßt durch das Basedowtoxin, angesehen werden können. Es ist dies auch deshalb noch wahrscheinlicher, da in dem Falle, wo sich diese Veränderungen im Pankreas fanden, eine Hypoplasie des Nebennierenmarks, allerdings mit larvierter Hypertrophie, vorhanden war, so daß wir jedenfalls keinen Grund für eine vermehrte Adrenalinämie haben, auf welche die Veränderungen im Pankreas ja auch zurückgeführt werden könnten. Endlich ist hier noch auf die Verminderung oder den Schwund des Glykogens der Leberzellen und auf den Glykogengehalt der Niere, namentlich der Glomeruli, der bei Basedow gefunden wurde, hinzuweisen.

8. Hypophyse.

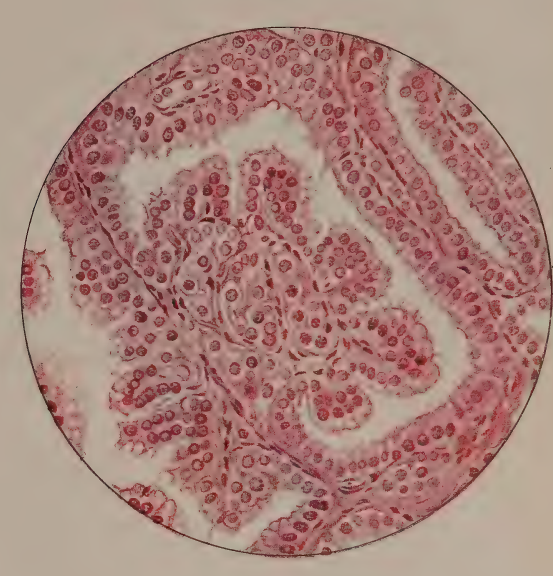
Nach den neueren Anschauungen wäre bei Basedow eine Hyperfunktion der Hypophyse zu erwarten. Bei der Hypophysis gilt noch mehr als bei der Thyreoidea der Satz, daß es schwer ist, ein bestimmtes histologisches Bild als normal zu bezeichnen. Wir haben gerade bei der Hypophyse so ziemlich dieselben Einflüsse, welche das histologische Bild verändern, wie bei der Thyreoidea, nur ist hier das Bild, gemäß der verschiedenen zu unterscheidenden Zellarten, ein noch komplizierteres. Es müssen also auch hier, bei der Beurteilung der Bilder, die verschiedenen Momente, welche neben dem Basedow die Hypophyse beeinflussen, in Betracht gezogen werden. Als Ausdruck der

Fig. 1.



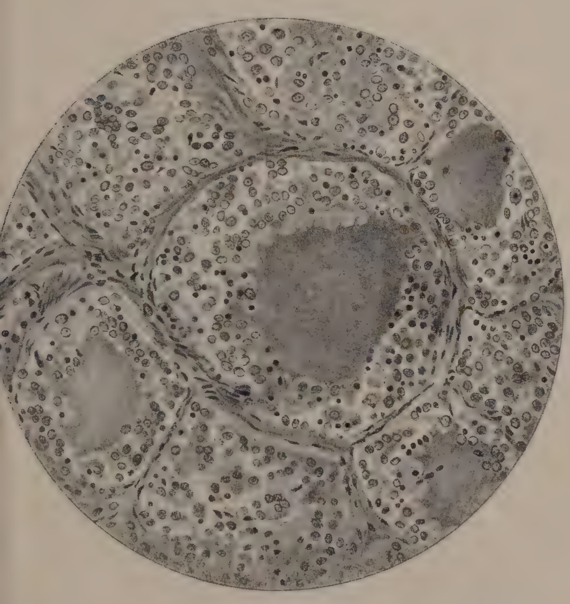
Schnitt aus einer diffusen Basedowstruma mit vielen vergrößerten und unregelmäßigen Bläschen, Papillenbildung, mit vorwiegend regelmäßiger Zellwucherung und ausgesprochener Zellhypertrophie mit starker Randverflüssigung des noch reichlich gespeicherten Kolloids (s. Pathologische Anatomie Nr. 1, Anfangsstadium).

Fig. 2.



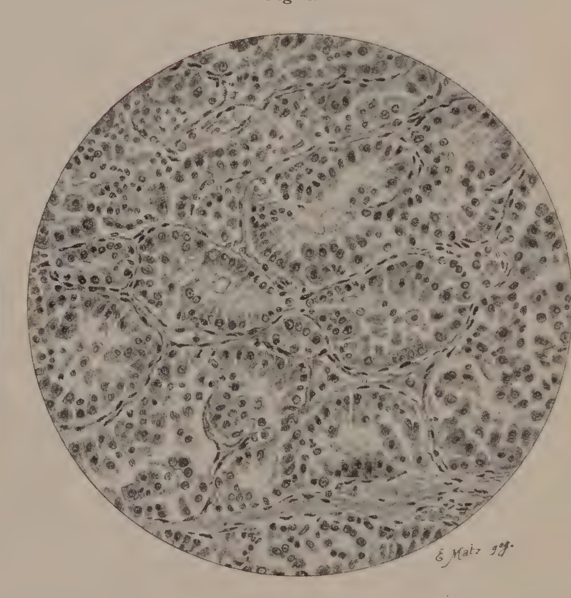
Schnitt aus einer diffusen Basedowstruma mit vielen vergrößerten und unregelmäßigen Bläschen, Papillenbildung, mit vorwiegend regelmäßiger Zellwucherung und sehr stark ausgesprochener Zellhypertrophie mit Verflüssigung des ganzen Bläscheninhalts (s. Pathologische Anatomie Nr. 1, Sekundärstadium).

Fig. 3.



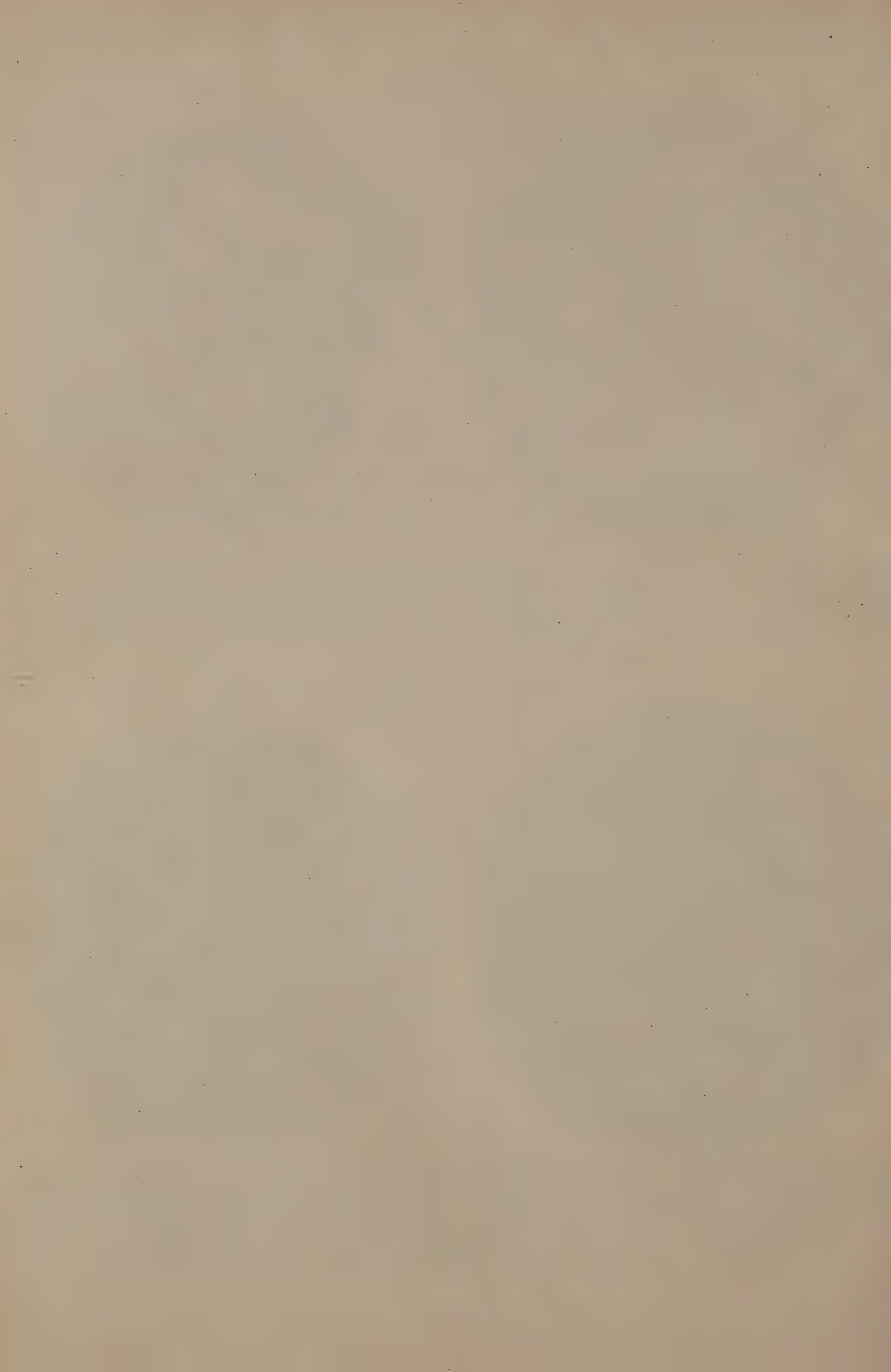
Schnitt aus einer diffusen Basedowstruma mit vielen vergrößerten Bläschen mit unregelmäßiger Zellwucherung und teilweiser Zell- und Kerndegeneration mit ausgedehnter Verflüssigung des Kolloids (s. Pathologische Anatomie Nr. 2*b*).

Fig. 4.



Schnitt aus einer diffusen Basedowstruma mit nicht stark vergrößerten Bläschen mit sehr ausgesprochener unregelmäßiger Zellwucherung; mit teilweise ausgesprochener Zellhypertrophie mit Verflüssigung des ganzen Bläscheninhalts (s. Pathologische Anatomie Nr. 2*a*).

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



vermehrten Funktion der Pars anterior wird gegenwärtig histologisch angenommen: Vermehrung der Hauptzellen im Centrum, welche den Blutgefäßen aufliegen, auf Kosten der chromophilen Zellen, welche mehr im Centrum der Balken liegen.

Die Untersuchungen der Hypophyse bei Basedow sind sehr spärlich. Während *Farner*, allerdings nur in einem Falle, eine Vermehrung der eosinophilen Zellen fand, fanden *Rautmann* und *Pettavel* eine Verminderung der chromophilen Zellen zu gunsten der Hauptzellen und, mit *Comte*, vermindertes und vakuolisiertes Kolloid in der Zwischenzone. In der Mehrzahl der Fälle war eine auffällige Hyperämie vorhanden (*Hämig*, *Lorand*, *Mattiesen*, *Pettavel*).

9. Parathyreoidea.

Die Untersuchungen der Epithelkörperchen bei Basedow haben zunächst ergeben, daß eine abnorme Zahl Epithelkörperchen bei Basedow nicht gefunden wird. Histologisch wurde in vielen Epithelkörperchen bei Basedow nichts Abnormes gefunden. Einige Autoren fanden regressive Vorgänge: Zellatrophie und Vermehrung des Bindegewebes (*Mc Callum*), Fettgewebsdurchwachsung (*Landau*), Fehlen oder Verminderung der oxyphilen Zellen (*Klose*, *Pettavel*, *Rautmann*), kein oder wenig Kolloid (*Pettavel*, *Rautmann*). Andere Autoren fanden Vermehrung und Vergrößerung der oxyphilen Zellen (*Hohlbaum*, *Landau*), wenig Fett und Bindegewebe (*Rautmann*).

Über die anatomischen Beziehungen der hier genannten Veränderungen der Drüsen mit innerer Sekretion zum Basedow und untereinander läßt sich zur Stunde nicht viel sagen. Es ist eben bis jetzt k e i n Befund als konstant zu bezeichnen, was im Gegensatz steht mit den d u r c h a u s k o n s t a n t e n V e r ä n d e r u n g e n i n d e r S c h i l d d r ü s e b e i B a s e d o w. Denn auch die Gegner der Schilddrüsentheorie der Krankheit müssen heute zugeben, daß beim typischen Morbus Basedowii stets eine Veränderung der Schilddrüse vorhanden ist. Hervorheben müssen wir aber doch eine Reihe von Punkten aus der pathologischen Anatomie, die für die Bedeutung der übrigen endokrinen Drüsen im Krankheitsbilde des Basedow von wesentlicher Bedeutung sind. Vor allem würde in den Fällen, bei denen die beschriebenen Veränderungen der Nebennieren gefunden werden, anzunehmen sein, daß die Hypoplasie congenital, also v o r der *Basedow*schen Krankheit bestanden hat. Ob diese Hypoplasie Folgen für den Organismus hat, wissen wir nicht. Jedenfalls ist in den Fällen von Basedow, bei denen eine starke Hypoplasie der Nebenniere gefunden wurde, v o r dem Basedow vollständiges Wohlbefinden angegeben. Es wäre ja auch die Möglichkeit, daß eine kompensatorische Hypertrophie der Markzellen stattfindet, die dann mit dem Basedow noch stärker, resp. über die Norm hinausgeht, da wir sie auch in Fällen von Basedow ohne Nebennierenhypoplasie finden. Es besteht also kein absoluter Grund, eine primäre Morbiditätsursache in der Hypoplasie der Nebennieren anzunehmen.

Für die Thymushyperplasie ist pathologisch-anatomisch einesteils eine Reviviszenz anzunehmen, da wir auch in den hyperplastischen Thymen Zeichen von Altersinvolution haben. Anderseits muß betont werden, daß die Nebennierenhypoplasie an und für sich eine Thymushyperplasie zur Folge haben kann. Demgemäß ist es wahrscheinlich, daß in den Fällen mit starker congenitaler Nebennierenhypoplasie eine Thymushyperplasie schon lange bestanden hat. Tatsächlich findet sich in den Fällen ohne Nebennierenhypoplasie auch keine Thymushyperplasie, trotz ausgesprochenstem typischen Basedow. Umgekehrt hingegen findet sich auch Nebennierenhypoplasie ohne Thymushyperplasie.

Wir können also annehmen, daß eine Veränderung der Nebennieren und der Thymus in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen vor der *Basedow*schen Krankheit bestanden hat.

Was den echten sog. Status lymphaticus betrifft, so dürfte auch diese Veränderung vor der *Basedow*schen Krankheit bestanden haben. Nebennieren und Thymusveränderungen sind jedoch nicht in so enge Beziehung hierzu zu bringen, wie es gewisse Autoren gerne tun.

Was die viel häufigere lokalisierte Lymphdrüsenschwellung der Cervicaldrüsen bei Basedow betrifft, so ist sie wohl ohneweiters als Folge der Hyperthyreose, d. h. der Schilddrüsenintoxikation aufzufassen. *Rautmann* nimmt dies auch ohneweiters für die Schwellung der übrigen Lymphdrüsen an. *Hart*, welcher auch die Schwellung der Cervicallymphdrüsen auf eine Hypersekretion der Thymus zurückführt, dürfte wohl mit dieser Auffassung allein dastehen. Wir haben in einem Falle auch die mediastinalen, also die perithymischen Lymphdrüsen markig geschwollen gefunden, da wäre an eine Beziehung zur Sekretion der Thymus eher zu denken. Die Tatsache dieser lokalen Lymphdrüsenschwellung läßt sich auch durch die Annahme, daß die Sekrete der endokrinen Drüsen nicht auf dem Lymphwege abgeführt werden, nicht aus der Welt schaffen. Was die auch nicht konstanten Veränderungen der Ovarien betrifft, so lassen sich dieselben anatomisch nicht mit voller Sicherheit deuten. Der klinischen Beobachtung gemäß wären sie als sekundäre, partielle Atrophie aufzufassen und als Folge der *Basedow*schen Krankheit. Jedoch ist eine primäre Hypoplasie anatomisch, aber nicht funktionell, nicht auszuschließen.

Was die anatomischen Veränderungen in den anderen Drüsen mit innerer Sekretion bei Basedow betrifft, so sind sie so wenig häufig und so wechselnd, daß wenigstens vorläufig gar nichts aus ihnen geschlossen werden darf. Es liegen also Behauptungen von Erkrankungen des ganzen branchiogenen Drüsenapparates sowie sämtlicher Drüsen mit innerer Sekretion ganz in der Luft.

3. Veränderungen anderer Organe.

Sie sind, soweit sie zum Basedow gehören, sekundärer Natur und betreffen vor allem das Herz, die Nieren, die Leber, die Muskulatur, das Nervensystem und die Knochen.

1. Herz.

Dilatation und Hypertrophie des Herzens sind längst bekannte und häufige Folgen der *Basedow*schen Krankheit. Konstant sind sie jedoch nicht, häufig sind sie vorübergehend. In der Regel nehmen beide Ventrikel daran teil. Bei schweren Fällen steht hingegen weitaus im Vordergrund die Dilatation des rechten Herzens. Es handelt sich um reine Dilatationen. Veränderungen des Endokards fehlen fast immer. Wir möchten auf die Seltenheit der Arteriosklerose aufmerksam machen. Sehr häufig und von wesentlicher Bedeutung sind die Veränderungen des Myokards, welche in einer diffusen oder fleckweisen fettigen Degeneration der Muskelfasern besteht. Diese Verfettung wurde von weitaus der Mehrzahl der Autoren in allen wirklich schweren oder länger dauernden Fällen von Basedow, die zur Sektion kamen, gefunden. Die fettige Degeneration des Herzmuskels stellt die schwerste und die am häufigsten dem letalen Ausgang zugrunde liegende Folgeerscheinung der *Basedow*schen Krankheit dar.

2. Nieren.

In zweiter Linie punkto Häufigkeit, aber von derselben Bedeutung ist die fettige Degeneration der Nierenepithelien. Sie betrifft mehr oder weniger alle Epithelien. Sie wurde von allen Autoren bei schweren Fällen gefunden. *Graupner*[149] glaubt von entzündlichen Veränderungen sprechen zu dürfen, es ist jedoch nicht sicher, ob die sich häufig findende Nekrose der Epithelien nicht postmortal ist, es ist wahrscheinlicher, daß wir es mit einer rein toxischen Wirkung zu tun haben. Ja, wir sehen in dieser oft merkwürdig rasch eintretenden Verfettung einen Beweis für die Möglichkeit intensiver toxischer Wirkung bei Basedow. Der Befund von Glykogen wurde oben erwähnt.

3. Leber.

Hand in Hand mit der fettigen Degeneration der Nieren und des Herzmuskels geht eine solche der Leberzellen, welche ebenso häufig ist. Es wurden auch die *Kupffer*schen Sternzellen verfettet gefunden. Wichtig ist noch der Befund eines geringen oder fehlenden Glykogengehalts des Leberzellprotoplasmas, wie er von *Pettavel* gefunden wurde. Endlich findet sich bei den Fällen mit starken Herzveränderungen ziemlich starke Stauung in der Leber. Daß aber die Verfettung nur auf Stauung zurückzuführen sei, ist durchaus unrichtig.

4. Nervensystem.

Es hat, wie schon oben erwähnt, wegen seiner Abhängigkeit von der Schilddrüse und weil die Krankheit schon früh als eine Affektion des Sympathicus bezeichnet wurde, der Sympathicus besondere Berücksichtigung gefunden. Die ganz inkonstant auch in schweren Fällen gefundenen Veränderungen sind degenerativer Natur. Sie bestehen namentlich und am häufigsten in einer Wucherung des interstitiellen Fettgewebes und Bindegewebes in den

Ganglien und im Grenzstrang. Diese sowie alle übrigen Befunde am Nervensystem können wir füglich als zufällige bezeichnen, angesichts ihrer nur vereinzelten Beobachtung, soweit es Degenerationsprozesse sind, dürften sie auch toxischer Natur sein.

5. Muskulatur.

Abgesehen von der Verfettung der Herzmuskulatur wurde von *Askanazy* eine interstitielle Lipomatose der quergestreiften Muskulatur gefunden und sozusagen als konstanter Befund hingestellt. Es hat sich seither gezeigt, daß diese Veränderungen sich allerdings häufig, jedoch keineswegs konstant vorfinden. Sie bestehen in interstitieller Lipomatose ohne oder mit Atrophie der Muskelfasern. Die fettige Degeneration: Undeutlichwerden bis Verschwinden der Querstreifen, Hervortreten der Längsstreifung, Vermehrung und Verklumpung der Muskelkerne, reichliche Fettzelleinlagerung und dadurch bedingte Trübung, welche sich häufig findet, ist nicht charakteristisch und findet sich nach *Surbeck* fast konstant bei allen möglichen Krankheiten.

Klinisch ist eine Muskelatrophie etwas sehr Häufiges bei Basedow. Sie ist am ausgesprochensten in akuten Fällen, meist dann, wenn gleichzeitig Verdauungsstörungen vorhanden sind, dabei ist immer eine starke Atrophie des Panniculus vorhanden. Hierbei findet meist keine Unterernährung statt. Dann aber findet sie sich namentlich in Fällen, die mit langen Ruhe- und Liegekuren behandelt sind; hier ist der Panniculus im Gegenteil gewöhnlich sehr stark. Von diesen zwei Formen der Muskelatrophie ist aber klinisch eine Form von Myasthenie zu unterscheiden, die sehr hochgradig sein kann und zuerst von *Charcot* bei Basedow beobachtet wurde, der ihr den Namen des von den Engländern bei Tabes beobachteten ähnlichen Symptoms beilegte: giving way of the legs. *Charcot* glaubte dies auf eine motorische Nervenstörung zurückführen zu müssen und bezeichnete es als Vorläufer von Paraplegien. Abgesehen davon, daß Lähmungen mit Ausnahme von Augenmuskellähmungen bei Basedow nur ausnahmsweise vorkommen und nicht zur *Basedow*schen Krankheit gehören, haben wir bei der Basedowmyasthenie niemals die geringsten Paresen oder Lähmungen beobachtet, sondern es handelt sich um eine Schwäche der Muskeln bei vollständig erhaltener Motilität (resp. Innervation). In der Mehrzahl der Fälle haben wir es wohl bei Basedow mit einfacher Atrophie oder Inaktivitätsatrophie zu tun. In bestimmten Fällen aber handelt es sich um die *Askanazy*sche degenerative Atrophie, und man wird wohl nicht fehlgehen, dieselbe nach *Askanazy* als toxische zu bezeichnen.

6. Knochensystem.

An den Knochen wurde öfters eine auffällige Weichheit beobachtet, die *Köppen, Revilliodt Hönnike, Tolot, Sarvonat, v. Jaksch, Hirsche, Weintraud, Dauber* als Osteomalacie bezeichnen. *Hämig* und *Recklinghausen* bestätigten den Befund, die mikroskopische Untersuchung ergab eine schmale kalklose

Zone auf der Innenfläche der Markräume, die *Havers*chen Kanäle dicht und sehr weit. *Revilliod* machte zuerst aufmerksam auf die schlanken Finger mit zugespitzter Endphalange und namentlich auf die Überstreckbarkeit der Fingergelenke. Wir haben seinerzeit aufmerksam gemacht, daß diese abnorme Beweglichkeit auch in anderen Gelenken vorhanden sein kann, daß es einen besonderen Gang bei gewissen Basedowfällen gibt, der demjenigen bei doppelseitiger Luxatio coxae congenita gleicht, nur viel weniger ausgesprochen ist. *Holmgren*[150] hat endlich auf das starke Längenwachstum der Knochen bei jugendlichen Basedowpatienten hingewiesen und die frühe Verknöcherung der Epiphysenknorpel der Handknochen im Röntgenbilde nachgewiesen.

Eine gewisse Beziehung der *Basedow*schen Krankheit zum Knochenwachstum ist sicher vorhanden, hingegen sind nicht genügend genaue Untersuchungen vorhanden, um diese Beziehung sicher zu beurteilen. Es wäre auch die Frage, in welcher Beziehung die übrigen Drüsen innerer Sekretion zu diesen Veränderungen stehen, z. B. Thymus und Hypophyse. Endlich ist von *Pettavel* das Knochenmark bei Basedow untersucht worden, er fand das Fettmark der Femurdiaphyse durch rotes Knochenmark ersetzt, das mikroskopisch das Bild des gewöhnlichen roten Knochenmarks zeigte. Dasselbe zeigte ein Fall *Rautmanns* und *Mattis*. Ob dies in Zusammenhang steht mit dem Status lymphaticus, bei welchem *Hedinger*[151] dasselbe fand, läßt sich aus so wenigen Fällen kaum entscheiden. Vermehrung der Lymphocyten und Lymphfollikel fanden sich im Mark nicht, wie sie bei Status lymphaticus vorkommen. Auch nicht in den Basedowfällen mit ausgesprochenem Status lymphaticus.

Pathologische Physiologie.

Aus der pathologischen Anatomie geht hervor, daß wir in allen Fällen von *Basedow*scher Krankheit eine Veränderung in der Schilddrüse finden, die graduell sehr verschieden ist und auch in ihrem Fortschreiten sich verschieden verhält. Es ist also zweifellos, daß trotz der sich mehrenden Beweise der Mitbeteiligung anderer endokriner Drüsen die Schilddrüse nicht nur pathologisch-anatomisch, sondern auch pathologisch-physiologisch das Krankheitsbild des typischen Basedow beherrscht. Pathologisch-physiologisch können wir aus den histologischen Veränderungen in der Schilddrüse folgendes schließen: Die Capillarhyperämie sowie die mehr oder weniger ausgesprochene Verflüssigung und Verminderung des Bläscheninhalts (Kolloid) sowie die Hyperplasie und Hypertrophie des Epithels sprechen für eine vermehrte Tätigkeit der Drüse, bestehend in einer vermehrten Resorption des normal in der Drüse gespeicherten Bläscheninhalts und für einen gesteigerten Zellstoffwechsel.

In der Norm wird nur ein Teil, u. zw. offenbar sehr geringe Mengen resorbiert von dem stets im Lumen der Drüsenbläschen enthaltenen Sekret (Kolloid). Das der Schilddrüse aus dem Blute zukommende Material erfährt

eine spezifische Veränderung nicht nur in den Zellen, sondern auch im Bläscheninhalt. Es findet eine Jodierung von Eiweiß statt, das infolgedessen entgiftet, resp. nutzbar gemacht wird und eine spezifische Wirksamkeit erhält und als solches neben einem zweiten phosphorhaltigen Eiweißkörper in sehr geringen Mengen in die Circulation gelangt. Die Quantität der in der normalen Schilddrüse vorhandenen Stoffe ist eine verschiedene, wahrscheinlich gemäß der Zufuhr. Wir wissen z. B., daß bei künstlicher Jodzufuhr zum Organismus der Jodgehalt der Schilddrüse etwas zunimmt und auch der Jodgehalt des Schilddrüseneiweißes. Es ist also anzunehmen, daß die Schilddrüse befähigt ist, entsprechend der Zufuhr Stoffe aufzunehmen, daß sie jedoch die Abgabe der Stoffe gemäß den Bedürfnissen regulieren kann durch mehr oder weniger Speicherung von Material, resp. durch Abgabe geringerer oder größerer Quantitäten.

Chemische Untersuchungen der Schilddrüse bei Basedow sind nur von wenigen Autoren, meist wegen Materialmangels auch nur an wenigen Objekten ausgeführt worden (*Caro*, *Jolin*[152], *Oswald*[153], *Matthes*[154], *Monéry*[155], *Reinbach*[156]). Wir haben außer den 68 in *Virchows* Archiv publizierten Untersuchungen 96 weitere genauere chemische Untersuchungen gemacht, in denen wir nicht nur den Jodgehalt der Drüsen, sondern auch die Quantität der Eiweißkörper und deren Jodgehalt bestimmt haben. Es handelt sich also um Vergleiche nicht nur quantitativer, sondern qualitativer Art. Die Ergebnisse sind die folgenden: In den Basedowschilddrüsen fanden wir durchschnittlich die Quantität der Eiweißkörper gegenüber der Norm vermindert. Es war dies schon a priori, entsprechend dem flüssigeren Bläscheninhalt und auch gemäß *Oswalds* Arbeiten über die Schilddrüseneiweißkörper zu erwarten. Nur in den Basedowstrumen mit Kolloidknoten, wo also schon vor der Krankheit eine knotige Kolloidstruma bestand, wie sie auch *Oswald* untersucht hat, kann man eine vermehrte Menge von Thyreoglobulin und auch von Nucleoproteid finden. Abgesehen von diesen Knotenstrumen bei Basedow finden wir am meisten Thyreoglobulin in den im Kapitel Pathologische Anatomie, sub 3, genannten Strumen, welche den gewöhnlichen diffusen Kolloidstrumen am nächsten kommen, nur daß die Verflüssigung des Kolloids hier eine viel stärkere ist und die Epithelzellen zahlreicher und größer sind als bei den gewöhnlichen diffusen Kolloidstrumen. Die Quantität der hier gefundenen Eiweißkörper ist aber eine viel geringere als diejenige in gleich großen diffusen Kolloidstrumen ohne Basedow; sie erreicht meist nicht einmal die Durchschnittsquantität normaler Schilddrüsen.

Der Jodgehalt der Basedowstrumen ist entweder ein sehr geringer oder ein hoher bis sehr hoher, seltener im Bereich des Normalen. (Wir fanden von 0 bis 0·21 *g* Jod in einer Basedowstruma.) Der Jodgehalt des Thyreoglobulins der Basedowstrumen ist ebenso ein sehr verschiedener. Er ist selten im Bereich des Durchschnittsjodgehalts des Thyreoglobulins normaler Schilddrüsen, sondern meist ist er geringer oder höher, oft sehr hoch. Jedoch ist der Jodgehalt des Basedowthyreoglobulins nicht immer proportional dem Gesamtjodgehalt

der Struma. Gegenüber der Kolloidstruma ohne Basedow ist der Unterschied am deutlichsten. Wir haben schon angeführt, daß die Quantität des Thyreoglobulins in gewöhnlichen Kolloidstrumen sehr groß ist. Der Gesamtjodgehalt ist hoch, der Jodgehalt des Thyreoglobulins hingegen ist unter dem Durchschnittsjodgehalt des Thyreoglobulins normaler Drüsen. In den Basedowstrumen, die noch Kolloid, aber mit stärkerer Verflüssigung enthalten, finden wir dagegen relativ wenig Thyreoglobulin, der Gesamtjodgehalt ist ein sehr hoher und das Thyreoglobulin enthält mehr (bis 3mal so viel) Jod, als dem Durchschnittsjodgehalt des Thyreoglobulins normaler Drüsen entspricht (statt 0·34% bis 1·4%). Der Vergleich dieser Untersuchungen mit den klinischen Beobachtungen ergibt folgendes:

Je geringer der Gehalt der Basedowstruma an Eiweißkörpern, desto schwerer der Fall. In den Fällen, bei denen vor dem Basedow eine Struma vorhanden war, gilt dasselbe ceteris paribus, d. h. verglichen mit gleich großen Kolloidstrumen ohne Basedow. Das Eiweiß in diesen letzteren Basedowstrumen ist viel jodhaltiger als in Strumen ohne Basedow. Als die schwersten Basedowfälle erwiesen sich diejenigen, bei denen eine geringe Quantität Eiweiß mit sehr hohem Jodgehalt gefunden wurde. Bei Besserung steigt der Gehalt der Basedowdrüse an Eiweiß. Untersucht man eine Basedowstruma sofort nach Verabfolgung von Jod, so findet sich mehr und stark jodhaltiges Eiweiß. Untersucht man eine Basedowstruma, gleich **nachdem** Jodverabfolgung eine Verschlimmerung der Basedowsymptome erzeugt hat, so findet sich keine Vermehrung des Jodgehalts und des Eiweißgehalts, das spärliche Eiweiß, welches vorhanden ist, ist stark jodhaltig. Untersucht man etwas später, so kann man eine jodfreie Drüse mit nur Spuren Eiweiß finden. In einer Struma, deren Träger durch starke Jodbehandlung einen Basedow bekommen hat (Jodbasedow *Kochers*), findet man während oder gleich nach der Jodbehandlung stark jodhaltiges Eiweiß in viel geringerer Quantität als in einer Struma ohne Basedow; das Kolloid ist viel spärlicher resp. flüssiger. Untersucht man später, wenn der Basedow einige Zeit intensiv angedauert hat, so kann man auch hier eine jodfreie Struma ohne Kolloid mit nur Spuren Eiweiß finden. Da, wie angeführt, der Jodgehalt des Thyreoglobulins aus Basedowstrumen oft sehr hoch ist, höher, als wir ihn in normalen Drüsen finden, so haben wir diese Präparate auch physiologisch wirksamer gefunden. Wie alle Schilddrüsenpräparate, die stark jodhaltiges Eiweiß enthalten, fanden wir auch **diese** Basedowpräparate in kleineren Dosen toxisch, als Präparate mit weniger jodhaltigem Eiweiß. In anderen Basedowstrumen findet man, wie angeführt, sehr wenig Eiweiß, das oft jodfrei ist, dabei ist oft auch die ganze Struma jodfrei. Solche Präparate sind physiologisch nicht wirksam. Es will also gar nichts sagen, wenn *Hosemann* und *Walter*[157] Basedowstrumapräparate, die sie nicht chemisch untersucht hatten, unwirksam fanden. Wir haben ferner die aus den Basedowstrumen

gewonnenen Präparate auf ihre physiologische Wirksamkeit auf die Symptome der Cachexia thyreopriva und auf den Stoffwechsel geprüft und mit der Wirkung von Präparaten aus normalen Schilddrüsen und gewöhnlichen Strumen verglichen. Es zeigte sich, daß die Basedowpräparate und das Basedowthyreoglobulin physiologisch wirksam sind und daß diese Wirksamkeit, wie bei Normaldrüsenpräparaten, proportional der Quantität des vorhandenen Jodeiweißes und proportional dem Jodgehalt des Eiweißes geht.

Endlich haben wir, allerdings selten, auch Basedowstrumen gefunden, in denen, wie oben erwähnt, der Jodgehalt des Thyreoglobulins dem Gesamtjodgehalt der Struma nicht proportional ist, d. h. in denen wir wenig Thyreoglobulin, das jodfrei oder wenig jodhaltig war, fanden, wo aber in der ganzen Drüse ziemlich viel Jod enthalten war; allerdings nicht so viel, wie in den Basedowstrumen mit stark jodhaltigem Thyreoglobulin. Wir haben auch die Präparate dieser Ausnahmefälle physiologisch geprüft, sie erwiesen sich als physiologisch weniger wirksam und auch in größeren Quanten nicht toxischer als Präparate aus normalen Schilddrüsen, in denen Eiweiß von gleichem Jodgehalt enthalten war. Es hat sich gezeigt, daß die Basedowkranken, die diese Strumen lieferten, seit kürzerer oder längerer Zeit unter intensiver Jodbehandlung standen. Es ist also offenbar in diesen Strumen, zur Zeit der Untersuchung, ein Überschuß von Jod vorhanden. Es wird Jod retiniert, bis es zur Jodierung des Eiweißes verwertet werden kann. Die geringe Quantität des vorhandenen Eiweißes kann aus den Zellen stammen und ist deshalb der Jodierung noch nicht zugänglich. Einen solchen Überschuß von Jod, der also nicht im Thyreoglobulin enthalten ist, fanden wir übrigens hie und da auch in gewöhnlichen, mit Jod behandelten Strumen und auch in Basedowstrumen, wo sich zugleich auch noch stark jodhaltiges Thyreoglobulin vorfand. Siehe auch die neueren Untersuchungen *Blums*[158], die den Nachweis liefern, daß auch in normalen Schilddrüsen neben Jodeiweiß anorganisches Jod vorhanden ist.

Was müssen wir aus diesen Untersuchungen für Schlüsse ziehen für die pathologische Physiologie der Basedowschilddrüse?

Wie schon durch die pathologische Anatomie und den klinischen Befund an der Basedowstruma (Hyperämie, Verflüssigung des Kolloids, Vermehrung und Vergrößerung der Zellen) nahegelegt war, ist aus der Verminderung des normal in der Schilddrüse reichlich gespeicherten Materials (Eiweißkörper) und aus der Vermehrung desselben bei Besserung der Krankheit auf eine vermehrte und beschleunigte Resorption desselben aus der Basedowstruma zu schließen.

Angesichts der gleichen physiologischen Wirksamkeit der Basedowstrumapräparate und des aus denselben hergestellten Jodthyreoglobulins, ferner angesichts ihrer mit dem Jodgehalt steigenden Wirksamkeit (analog den Präparaten aus normalen Drüsen) müssen wir bei Basedow auf eine vermehrte und beschleunigte Resorption physiologischer Drüsenstoffe schließen.

Da wir aber in dem Kolloid der Basedowstrumen, wenn solches noch vorhanden ist, sehr stark jodhaltiges und demgemäß sehr stark physiologisch wirksames Thyreoglobulin, wenn auch in geringer Menge, finden, da ferner, nach Jodgebrauch, in der Basedowstruma stark jodhaltiges Eiweiß vorhanden ist, das nach eingetretener Verschlimmerung der Symptome durch den Jodgebrauch nicht mehr nachweislich ist, so müssen wir hier auf eine vermehrte und beschleunigte Resorption von stark wirksamem Material schließen.

Wie schon oben ausgeführt, findet in der normalen Schilddrüse eine Speicherung von Material statt (*Kraus*[15]). Angesichts der wechselnden Quantität der im Bläscheninhalt normaler Schilddrüsen vorhandenen Eiweißkörper und angesichts ihres verschiedenen Jodgehalts müssen wir eine quantitative und vielleicht auch qualitative Regulierung der Sekretion je nach dem Bedürfnis annehmen. Die Basedowstruma ist wie die normale Drüse befähigt, Jod und Eiweiß aufzunehmen und Jod an Thyreoglobulin zu binden. Diese Bindung geschieht in physiologischer Weise, angesichts der von uns festgestellten physiologischen Wirksamkeit des Basedowthyreoglobulins. Die Resorption aber ist eine vermehrte und beschleunigte. Wie in der Ätiologie und Pathogenese ausgeführt werden wird, bedingen die zu Basedow führenden Schädlichkeiten eine Hypervascularisation der Schilddrüse oder Struma, deren Folge eben diese rasche und vermehrte Resorption des gespeicherten Materials ist und welche ihrerseits eine Zellvergrößerung und Vermehrung zur Folge hat. Das resorbierte Material löst nun, da es vermehrt und besonders stark ist, eine fortschreitende Erkrankung auf dem Wege eines Circulus vitiosus aus (s. Pathogenese). Dadurch dauert auch die Capillarhyperämie fort, und es wird jetzt, im Gegensatz zur normalen Schilddrüse und noch mehr zur gewöhnlichen Kolloidstruma, in den Bläschen der Basedowstruma das Material nur kurz oder gar nicht gespeichert. Es wird vielmehr das dank der Vermehrung der Epithelzellen reichlich aufgenommene Eiweiß durch das (gemäß der vermehrten Aufnahmefähigkeit der Basedowstruma) ebenfalls reichlich aufgenommene Jod jodiert und gemäß der fortdauernden vermehrten Circulation stetsfort resorbiert.

Dazu kommt noch, daß, wie wir nachgewiesen haben, bei einem Überschuß (z. B. künstlicher Zufuhr) von Jod ein solcher in der Basedowstruma zurückgehalten wird. Es kann also auch zu einer verstärkten Jodierung des vermehrten und stetsfort secernierten und resorbierten Thyreoglobulins kommen. (Wir möchten hier nur erwähnen, daß der Befund von jodfreiem Thyreoglobulin und von wenig jodhaltigem in einer solchen Drüse nichts Widersprechendes besagt, da das Thyreoglobulin in den Zellen jodfrei ist und wir jodfreies und jodhaltiges Thyreoglobulin in einer Drüse nicht trennen können. Es handelt sich überhaupt hier um recht wenig Thyreoglobulin, in welchem deshalb die Jodbestimmung sehr schwierig ist.) Aus der verminderten oder fehlenden Speicherung von Material in den Bläschen der Basedowstruma im Sekundärstadium darf nicht etwa auf einen ver-

minderten Stoffumsatz und eine verminderte Funktion geschlossen werden, sondern gerade auf das Gegenteil, wie wir schon 1902 hervorgehoben haben und worauf auch *de Quervain*[159] in seinen Schilddrüsenarbeiten stets aufmerksam gemacht hat. Es ist übrigens schon, angesichts der Capillarhyperämie der Basedowstruma, eine solche Annahme nicht zu machen. Es könnte, angesichts des geringen Eiweißgehalts vieler Basedowstrumen, trotz der Vermehrung der Zellen, die Frage erhoben werden, ob in der Basedowdrüse der Eiweißumsatz nicht überhaupt vermindert sei. Dagegen ist zunächst einzuwenden, daß in der normalen Schilddrüse, nach Entfernung des Kolloids, sich auch sehr wenig Eiweiß findet. Der höhere Eiweißgehalt beruht also nur auf der Speicherung desselben im Bläschenlumen. *Suzuki* hat übrigens durch vitale Färbung nachgewiesen, daß die Ausscheidung eines Stoffes nicht von einer gleichzeitigen intracellulären Speicherung desselben begleitet sein muß. Übrigens ist ja der Gesamteiweißumsatz beim typischen Basedow im Gegenteil vermehrt.

Eine andere Frage ist jedoch die: Hat das Fehlen der Speicherung von Material in den Bläschenlumina der Basedowstruma, welche die Folge der raschen und vermehrten Resorption des Sekretes ist, nicht auch an und für sich eine Folge für den Organismus? Wir haben schon oben ausgeführt, daß die normale Schilddrüse, gerade durch die Möglichkeit, Material zu speichern, befähigt ist, die Abgabe des Sekrets den Bedürfnissen anzupassen. Dieser Möglichkeit ist die Basedowschilddrüse durch die beschleunigte und vermehrte Ausscheidung des Bläscheninhalts beraubt.

Bei Besserung und Heilung der Krankheit speichert die Basedowstruma das Eiweiß wie eine normale Schilddrüse.

Nun kommt aber ein weiteres Moment in der Pathologie der Schilddrüse beim Basedow hinzu, das auch pathologisch-physiologisch von wesentlicher Bedeutung ist. Wie wir zuerst nachgewiesen haben und worauf *Ribbert* neuerdings besonders aufmerksam gemacht hat, ist, wenn die Krankheit progressiv ist, in einer großen Anzahl von Basedowstrumen histologisch neben einem progressiven auch ein regressiver Prozeß nachzuweisen. Es ist zwar durchaus nicht richtig, wie *Ribbert* meint, daß in jedem Fall früher oder später in der Basedowstruma eine Degeneration eintritt. Wir haben viele Basedowstrumen untersucht, in denen nach jahrelanger Dauer der Krankheit keine degenerativen Veränderungen nachweislich waren. In vielen Fällen handelt es sich nur um Degeneration einzelner Zellen, welche atrophieren, sich erschöpfen. Dann gibt es eine Anzahl Basedowstrumen, in denen mehr oder weniger ausgedehnt über ganze Läppchen eine Degeneration der Zellen und Kerne gefunden wird (s. Tafel XXIV, Fig. 2). In allen diesen Basedowstrumen sind aber neben den atrophischen oder in Degeneration begriffenen Partien noch solche zu finden, in denen keine regressiven Veränderungen vorhanden sind. Wir möchten nicht unerwähnt lassen, daß Basedowfälle, deren Strumen stärkere Zeichen von Degeneration zeigten, Infektionskrankheiten während der *Basedow*schen Krankheit durchgemacht hatten, z. B. wiederholte Anginen, Influenza, Pneu-

monie, Pleuritis. Die Frage, ob sie in ätiologischer Beziehung dazu stehen, ist wohl gerechtfertigt. Wir erinnern auch an die Fälle von Heilung des Basedow nach Infektionskrankheiten. Über die Funktion der degenerierten Strumapartien läßt sich nur so viel aussagen, daß die atrophischen Zellen jedenfals überhaupt keine Funktion mehr haben. *Ribbert* glaubt eine Dysfunktion annehmen zu müssen, kann aber dafür natürlich auch keine Beweise bringen, da ja überhaupt der Begriff Dysfunktion, solange wir die normale Funktion nicht genau kennen, ein sehr problematischer Begriff ist. Jedenfalls spricht der Umstand, daß wir gerade in gebesserten und auch geheilten Fällen von Basedow solche degenerierte Läppchen neben mehr oder weniger normalisierten fanden, durchaus gegen eine solche Annahme.

Endlich ist noch eine Frage zu erwähnen. Da wir in einigen bestimmten Basedowdrüsen einen Überschuß von Jod, der nicht an Eiweiß gebunden ist, fanden, so könnte an eine Resorption dieses Jods als solchen gedacht werden; aber gerade die Speicherung des Jods angesichts der hier nachgewiesenen künstlichen Jodzufuhr spricht ganz dagegen. Ob bei vermehrten Ansprüchen an solche Basedowdrüsen eine Resorption des Jodüberschusses stattfinden kann, läßt sich nicht nachweisen. Angesichts aller hier wiedergegebenen Befunde haben wir zur Stunde keinen Grund, in der Basedowstruma die Bildung und Resorption eines pathologisch giftigen Schilddrüsenjods nach *Klose* oder die Vergiftung durch ein unmetabolisiertes Jod nach *Marimon*[160] anzunehmen und verzichten deshalb auf eine weitere kritische Besprechung der zwar sehr interessanten Jodvergiftungshypothesen *Kloses* und *Marimons*.

Eine Frage, deren Lösung weiteren Forschungen überlassen werden muß, ist die: Inwiefern wirken andere Schilddrüsenstoffe außer dem Jodeiweiß bei der Erzeugung der Basedowsymptome mit? Wir kennen noch das phosphorhaltige Eiweiß der Schilddrüse, welches auch im Bläscheninhalt vorhanden ist und als solches zur Ausscheidung gelangt. Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß bei Basedow auch eine vermehrte Ausscheidung von Schilddrüsenphosphoreiweiß stattfindet. Neuere klinische Untersuchungen und Stoffwechselarbeiten (*Kocher*, *Courvoisier*, *Lanz*) machen es wahrscheinlich, daß das Phosphoreiweiß der Schilddrüse, welches allein auf die Symptome des Schilddrüsenausfalls keine Wirkung hat, die Wirkung des Jodeiweißes der Schilddrüse günstig beeinflußt und unter Umständen erhöht. Es ist also wahrscheinlich, daß dasselbe auch bei Basedow nicht ganz bedeutungslos ist. Siehe die Arbeiten von *Rogers* und *Tschikste*, welche sich bisher allein mit der Bedeutung des Phosphoreiweißes bei Basedow beschäftigt haben. *Rogers* erklärt das Thyreonucleoproteid als basedowgenes Agens, *Tschikste*[166] dagegen sah durch Injektion von Schilddrüsenphosphoreiweiß deutliche Besserung des Basedow. So weit gehen unsere derzeitigen Kenntnisse über die Funktionsstörung der Schilddrüse bei der *Basedow*schen Krankheit.

Zusammenfassend geht aus denselben hervor, daß bei der *Basedow*schen Krankheit das in den Schilddrüsenbläschen gespeicherte Sekret, von welchem in der Norm nur geringe Mengen zur Resorption gelangen,

resp. gebraucht werden, in großer Quantität resorbiert wird. Dabei ist jedenfalls bei Beginn der Krankheit in der Mehrzahl der Fälle in dem Sekret bei Basedow stark jodhaltiges Eiweiß vorhanden. Es gelangt also ein besonders starkes, wirksames Sekret in großer Menge in die Circulation, während, wenn in der Norm stark wirksames Sekret vorhanden ist (z. B. bei künstlicher Jodzufuhr, wo das Schilddrüseneiweiß stärker jodhaltig wird), mehr Sekret gespeichert, d. h. entsprechend kleinere Mengen zur Resorption gelangen. Als Folge der Resorption des gespeicherten Sekrets tritt eine Zellvergrößerung und -vermehrung ein. Infolge der fortdauernden vermehrten Vascularisation (siehe Pathogenese) findet jetzt eine fortgesetzte Resorption des gebildeten Sekrets statt, ohne daß dasselbe zuerst im Bläschenlumen gespeichert wird. Angesichts der Hyperplasie des Parenchyms und der vermehrten Vascularisation kann mehr Material in die Drüse aufgenommen werden. Es wird also mehr Sekret gebildet als in der normalen Drüse, die Resorption desselben findet aber kontinuierlich statt, während in der Norm das Sekret länger gespeichert und nur bei Bedürfnis abgegeben wird und die Quantität, welche zur Resorption gelangt, der Wirksamkeit des Sekrets und den Bedürfnissen des Organismus angepaßt wird. Dabei geht in vielen Fällen ein Teil der Zellen zugrunde und wird funktionsuntüchtig. Ist dies in ausgedehntem Maße in ganzen Läppchen der Fall, so findet eine Verminderung von Sekretbildung statt, wodurch es zu einer Besserung der Krankheit kommen kann, aber nur zu einer relativen, da in dem noch funktionstüchtigen Teil der Basedowstruma die beschleunigte Resorption des Sekrets fortdauert. Bei der wirklichen Besserung und Heilung der Krankheit, die wir histologisch kontrollieren konnten, nimmt die Hypervascularisation ab oder hört auf und es findet wieder Speicherung von Sekret statt bis zur normalen Speicherung.

Wie sollen wir nun die geschilderte Funktionsstörung der Schilddrüse bei Basedow bezeichnen? Wie wir schon bei der pathologischen Anatomie ausführten, läßt sie sich schwer mit einem Schlagwort, das alles in sich schließt, kennzeichnen. Wir halten deshalb den langjährigen Streit, ob wir es bei Basedow mit einer Hyper- oder Dysthyreose zu tun haben, für unnütz, solange man nicht im stande ist, den Vorgang bei der einen oder anderen Bezeichnung genauer zu schildern. Wir haben das bisher Bekannte hier zusammengestellt und gesehen, daß wir uns daraus einigermaßen ein Bild der Funktionsstörung machen können. Weitere Forschungen, namentlich auch über die normale Funktion der Thyreoidea, werden es ermöglichen, die Störung bei Basedow noch genauer festzustellen. Nur ausnahmsweise (*Klose*, *Marimon*) wurde von den Autoren der Begriff der von ihnen supponierten Dysthyreose genauer präzisiert, meist hat man sich mit dem Namen begnügt, ohne damit einen bestimmten Begriff zu vereinigen. Gewöhnlich wird unter Dysthyreose die Bildung eines abnormen und dadurch giftigen Schilddrüsensekrets verstanden, im Gegensatz zur Hyperthyreose, der Bildung eines vermehrten normalen Sekrets. Wir haben oben das angeführt, was wir darüber wissen,

vor allem, daß Basedowschilddrüsenpräparate dieselbe Wirksamkeit auf die Symptome des Schilddrüsenausfalls haben wie Präparate von normalen Schilddrüsen. Auch abgesehen davon, spricht alles dafür, daß die Basedowschilddrüse dieselben Stoffe bildet, die bei der normalen Schilddrüsenfunktion entstehen. Also wäre nach der obigen Fassung der Dysthyreose eine solche nicht vorhanden. Schon in der Norm sind Stoffe von verschiedener Wirksamkeit (z. B. verschieden jodiertes Eiweiß) vorhanden. Die normale Drüse hat aber die Fähigkeit, die Abgabe der Stoffe an die Circulation zu regulieren, den Bedürfnissen anzupassen. Auch in der Basedowdrüse sind Stoffe von verschiedener Wirksamkeit vorhanden (verschieden jodiertes Eiweiß, besonders stark jodiertes Eiweiß). Die Abgabe der Stoffe an die Circulation ist aber eine beschleunigte und eine vermehrte, ungeachtet der Stärke, resp. Wirksamkeit der Produkte.

Es geht aus dieser Zusammenfassung hervor, daß, wenn man einmal die Funktionsstörung der Schilddrüse bei Basedow mit einem Namen bezeichnen will, die Bezeichnung Hyperthyreose die zutreffendste ist. *Th. Kocher* hat die Funktionsstörung als Schilddrüsendiarrhöe bezeichnet.

Die anderen Drüsen mit innerer Sekretion, die gemäß der anatomischen Befunde bei der *Basedow*schen Krankheit eine pathologische Funktion darbieten können, sind im Kapitel Pathologische Anatomie aufgeführt worden. Es ist dort darauf aufmerksam gemacht worden, wie wichtig es wäre zu wissen, ob diese anatomischen Veränderungen mit der *Basedow*schen Krankheit oder vor oder erst im Verlauf derselben eintreten.

Die anatomisch-physiologischen, experimentellen und, was immer am wichtigsten ist, die klinischen Beobachtungen lassen beim Basedow denken an eine verminderte Funktion der Geschlechtsdrüsen, der Epithelkörper, des Pankreas, der Nebennieren; an eine vermehrte Funktion der Thymus, der Lymphdrüsen, der Milz, der Hypophyse. Aber für fast alle diese Drüsen sind Beobachtungen mitgeteilt, die an eine entgegengesetzte Funktionsveränderung bei Basedow ebensogut denken lassen. Daß dies nur darauf beruht, daß unsere Kenntnisse über die Funktion dieser Drüsen noch ungenügende sind, können wir nicht annehmen. Es kommt eben beides unter Umständen bei Basedow vor. Gerade dies läßt sich am ehesten erklären, wenn schon vor dem Basedow Veränderungen in diesen Drüsen vorhanden gewesen sind. Im Kapitel Pathologische Anatomie und bei der Symptomatologie sind die Symptome des Basedow hervorgehoben, welche durch eine Erkrankung anderer endokriner Drüsen als der Schilddrüse hervorgerufen sein können. Im Kapitel Verschiedene Formen und Verlauf des Basedow sind diese Symptome nochmals alle zusammengefaßt, und es sind auch die nicht zum typischen Basedow gehörenden, sondern ihn nur hie und da begleitenden und komplizierenden Erscheinungen und Krankheitsbilder, die durch Erkrankung anderer endokriner Drüsen hervorgerufen sind, aufgezählt. Sobald typische Basedowsymptome vorhanden sind, fehlen die charakteristischen Veränderungen in der Schilddrüse nie, wie wir durch die Schilddrüsenoperation auch

zahlreicher atypischer Basedowfälle und die Untersuchung dieser Präparate haben feststellen können.

Leider haben sich nun nicht in allen Fällen, in denen klinische Symptome vorhanden waren, die wir auf eine Erkrankung anderer endokriner Drüsen zurückführen, Veränderungen in den betreffenden Drüsen gefunden. Es gibt eine nicht geringe Anzahl von typischen Basedowfällen, bei denen die Sektion und auch die mikroskopische Untersuchung eine Veränderung in anderen endokrinen Drüsen außer der Schilddrüse nicht ergab. Ferner haben wir eine große Anzahl typischer Basedowfälle, welche auch alle die Symptome darboten, die wir auf Erkrankung anderer Drüsen zurückführen, nach der bloßen Schilddrüsenoperation vollständig und dauernd ausheilen sehen. Selbstverständlich ist damit nicht gesagt, daß in diesen Fällen Funktionsstörungen anderer Drüsen ganz auszuschließen sind (außer z. B. solche der Thymus, wenn gar kein Thymusgewebe vorhanden ist), aber sie sind dann zweifellos als der Funktionsstörung der Schilddrüse untergeordnet anzusehen. Eine Diskussion über die Art solcher Funktionsstörungen, die eine anatomische Veränderung mit unseren jetzigen Mitteln nicht erkennen lassen, hat keinen Wert.

Wir müssen uns beschränken anzuführen, mit welchen pathologisch-physiologischen Erscheinungen die gefundenen anatomischen Veränderungen übereinstimmen können. Leider sind aber die letzteren, wie aus dem Kapitel Pathologische Anatomie hervorgeht, noch keineswegs klar und auch die Befunde der einzelnen Autoren nicht immer miteinander übereinstimmend. Die Veränderungen an den lymphatischen Organen müssen hier mit denjenigen der endokrinen Drüsen besprochen werden, da sie teilweise in enger Beziehung zu den Veränderungen in diesen stehen.

1. Die Veränderungen an den Ovarien bei Basedow entsprechen einer partiellen oder totalen Atrophie und die daraus resultierende Funktionsstörung, die Hypofunktion, stimmt mit den klinischen Erscheinungen überein. Aus den klinischen Beobachtungen geht auch hervor, daß die Funktionsstörung der Ovarien bei Basedow eine sekundäre ist. Funktionsveränderungen der Ovarien können, wie in der Pathogenese ausgeführt wird, den Basedow auslösen, aber nur auf dem Umwege der Schilddrüse, d. h. wenn die Bedingung für die Entstehung der Basedow in der Schilddrüse gegeben ist (s. Pathogenese). Mit der Hypovarie im Zusammenhang können von den Symptomen des Basedow, abgesehen von der Abnahme oder dem Aussetzen der Menses, das vermehrte Knochenwachstum und osteomalacische Erscheinungen gebracht werden. Durch neuere Untersuchungen ist nachgewiesen worden, daß das innere Sekret der Ovarien einen hemmenden Einfluß auf den Sympathicus ausübt. Wenn bei Atrophie der Ovarien dieser Einfluß wegfällt, so können Reize anderer Drüsen den Sympathicus stärker treffen, d. h. der Sympathicus besitzt eine vermehrte Sensibilität. Es können also durch eine bestehende Hypovarie bei eintretender *Basedow*scher Krankheit die sympathicotropen Symptome verstärkt auftreten. Ein ovarogener Basedow ist dies aber des-

halb nicht, denn er tritt nicht auf beim Zustandekommen der Hypovarie, sondern erst, wenn die Bedingungen für sein Auftreten in der Schilddrüse gegeben sind und eine Hypersekretion der Schilddrüse eintritt.

2. Für die Veränderungen am Pankreas, welche allerdings bei Basedow nur ausnahmsweise gefunden wurden, gilt dasselbe wie für die Ovarien. Es handelt sich um eine Hypofunktion der *Langerhans*schen Inseln. Allerdings kann die alimentäre Glykosurie nicht ohneweiters auf diese Hypofunktion des Pankreas allein bezogen werden (s. bei Nebennieren).

Die pathologisch-anatomischen und physiologischen Veränderungen von Ovarien und Pankreas lassen sich also ohneweiters als sekundäre, hervorgerufen durch die Funktionsveränderung der Schilddrüse, erklären.

Schwieriger ist es, die pathologische Physiologie der anderen anatomischen Drüsenveränderungen zu geben.

3. Bei der erst seit kurzem beschriebenen Veränderung der Nebennieren wird vielfach von Atrophie gesprochen. *Pettavel* hat aber darauf aufmerksam gemacht, daß atrophische Erscheinungen an den Zellen des Nebennierenmarkes nicht zu finden sind und daß deshalb, weil eine Verminderung des Gewichtes der Nebennieren und eine verminderte Parenchymmenge des Marks vorhanden ist, von einer Hypoplasie und nicht Atrophie gesprochen werden muß. Die Markzellen zeigen eine verminderte Chromfärbung, es finden sich aber daneben große Zellen, wie man sie bei Markhyperplasie findet, also eine partielle celluläre Hypertrophie (*Pettavel*). Dieselbe Hypoplasie der Nebennieren, aber ohne celluläre Hypertrophie, finden wir bei Status lymphaticus und thymolymphaticus. In einem geheilten Falle von Basedow fand sich die Hypoplasie der Nebennieren ebenfalls, die partielle celluläre Hypertrophie fehlte. Als Folge der Hypoplasie des Nebennierenmarks wird von den meisten Autoren eine Hypofunktion angenommen, eine solche ist allerdings bisher nicht sicher bewiesen. Bei Basedow finden wir vor allem eine oft exquisite Adrenalinempfindlichkeit und häufig eine Adrenalinglykosurie. Selten findet sich allerdings auch nicht nur eine Adrenalinverträglichkeit, sondern eine gewisse Besserung durch Adrenalin oder Paraganglin. Der Beweis eines vermehrten Adrenalingehalts des Basedowblutes konnte bisher nicht mit Sicherheit erbracht werden. Ebenso auch nicht der Beweis für eine verminderte Adrenalinmenge. Von *Asher* ist zuerst darauf hingewiesen worden, daß es sich sehr wahrscheinlich nur um eine vermehrte Sensibilisierung des Sympathicus für Adrenalin handle, welche durch die Hypersekretion der Schilddrüse hervorgerufen sei. *Rautmann* nimmt an, daß diese Sensibilisierung und also auch die Adrenalinempfindlichkeit um so stärker sei, je weniger hypoplastisch das Nebennierenmark und je stärker die Hypersekretion der Schilddrüse sei. Auch die Adrenalinglykosurie spricht natürlich nicht ohneweiters für eine Hyperfunktion des Nebennierenmarks. Es hat sich bei den

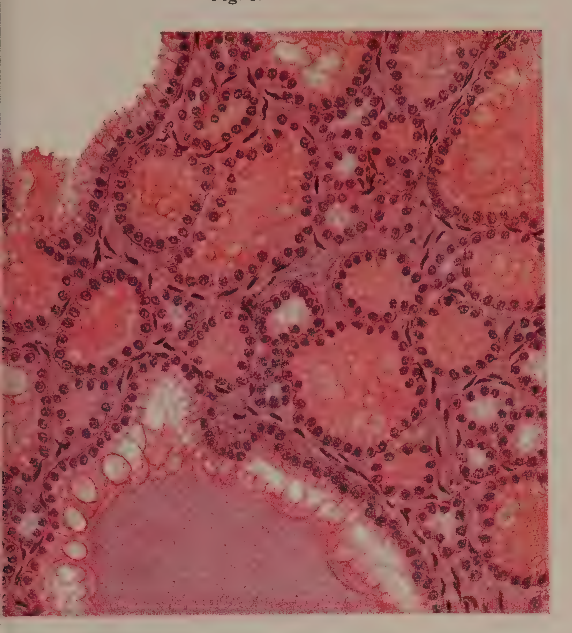
allerdings nur spärlichen Fällen, welche klinisch und post mortem genau untersucht worden sind, gezeigt, daß der Grad der Adrenalinempfindlichkeit der Basedowkranken nicht mit dem Zustand des Nebennierenmarks zusammenhängt. Es gibt leichte Fälle, also mit leichterem Hyperthyreoidismus, ohne Nebennierenveränderung, ohne besondere Empfindlichkeit für Adrenalin, und schwere Fälle, also mit schweren Hyperthyreoidismus, mit stark hypoplastischem Nebennierenmark, mit und ohne starke Adrenalinempfindlichkeit. Auch der Nachweis der Abhängigkeit der Adrenalinglykosurie, der Pigmentierungen, Veränderungen des Blutdrucks, Herzschwächen, des Hervor- oder Zurücktretens sympathicotroper Symptome etc. vom Zustand des Nebennierenmarks konnte bisher nicht erbracht werden, um über die pathologische Physiologie der Nebennieren bei Basedow urteilen zu können. So viel darf wohl gesagt werden, daß die Fälle mit Nebennierenmarkhypoplasie meist schwere Fälle sind. Jedoch ist auch das nicht immer der Fall. Auffällig sind zwei Tatsachen: einmal, daß Basedow sich nur sehr selten mit Addison kombiniert, 2. daß Symptome von Nebenniereninsuffizienz v o r dem Basedow fast niemals eruierbar sind, 3. daß die Symptome, die wir beim Basedow auf Nebenniereninsuffizienz zurückzuführen geneigt sind, nach der Schilddrüsenoperation mit den übrigen Basedowsymptomen heilen, sogar trotz Bestehenbleibens der Nebennierenmarkhypoplasie (Fall *Pettavels*). Von einem direkten pathogenen Einfluß der Nebennierenmarkhypoplasie auf die *Basedow*sche Krankheit kann nicht die Rede sein, ein aggravierender ist ohneweiters anzunehmen. Vorläufig müssen wir annehmen, daß da, wo sie vorhanden sind, die anatomischen Veränderungen der Nebennieren schon v o r dem Auftreten des Basedow bestanden haben, daß aber bei Ausbruch der Krankheit vorher latente Erscheinungen von Funktionsstörungen der Nebennieren manifest werden. Über die Beziehung der Nebennierenveränderung zu Thymus und lymphatischem System s. u.

4. Die anatomischen Veränderungen an H y p o p h y s e, E p i p h y s e und E p i t h e l k ö r p e r n sind bisher so selten gefunden worden, daß Schlüsse, die wir daraus auf ihre pathologische Physiologie bei Basedow ziehen, noch rein hypothetisch sind.

5. T h y m u s u n d l y m p h a t i s c h e O r g a n e. Betreffs der anatomischen Veränderungen der T h y m u s bei Basedow besteht auch noch keine Übereinstimmung der Autoren. Eine Veränderung ist keineswegs in allen Basedowfällen vorhanden. Für eine große Anzahl der Basedowfälle mit Thymus ist anzunehmen, daß schon v o r dem Ausbruch der Krankheit eine Thymushyperplasie vorhanden war. Für einen Teil dieser Fälle ist anzunehmen, daß m i t der *Basedow*schen Krankheit eine Zunahme der Hyperplasie stattfindet. Es handelt sich also in ungefähr der Hälfte aller Basedowfälle um eine Vermehrung von Thymusparenchym, sowohl wenn solches, dem Alter entsprechend, in normaler als auch in vermehrter Menge vorhanden war. In ungefähr der Hälfte aller Basedowfälle ist entweder kein oder, dem Alter entsprechend, eine verminderte oder normale Menge Thymusparenchym vorhanden.

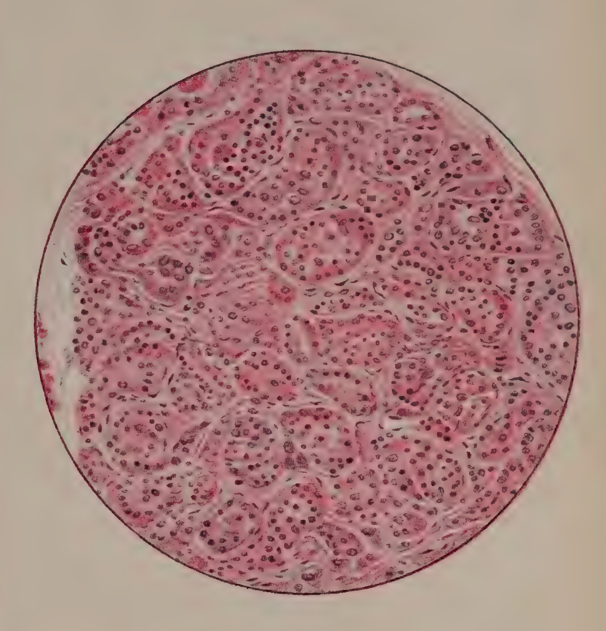
Zu: *Kocher, Morbus Basedowii.*

Fig. 1.



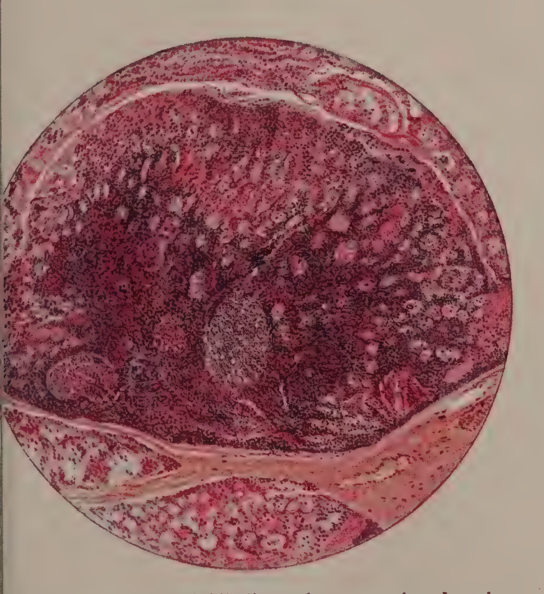
chnitt aus einer diffusen Basedowstruma mit wenig vergrößerten läschen und nur stellenweise vorhandener Zellwucherung und ıypertrophie mit ziemlich starker Verflüssigung des reichlich orhandenen Kolloids, Bilder, wie wir sie häufig ganz gleich in odösen Strumen bei Basedow sehen (s. Pathologische Anatomie Nr. 3.)

Fig. 2.



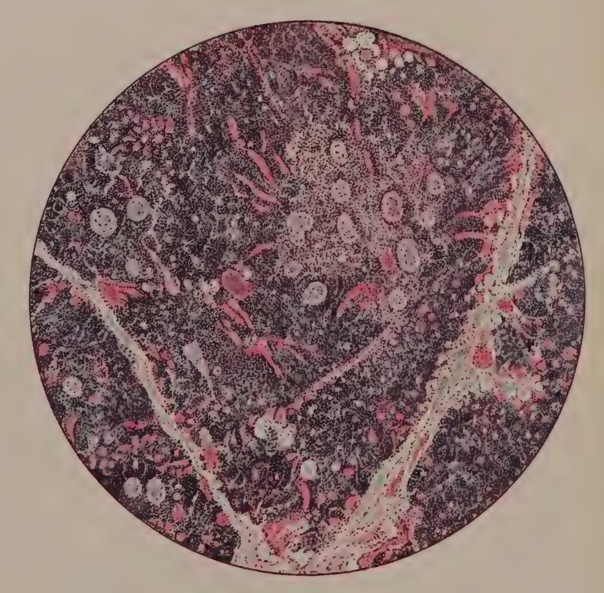
Schnitt aus einer diffusen Basedowstruma. Atrophisches Läppchen: kleine Bläschen, Bläschen- und Zellgrenzen nicht überall scharf, starke degenerative Erscheinungen an Zellen und Kernen, sehr wenig flüssiger Bläscheninhalt (s. Pathologische Anatomie Nr. 4).

Fig. 3.



ısgedehnte Lymphocyteninfiltration und ausgesprochene Lymphfollikel in einem Läppchen einer diffusen Basedowstruma.

Fig. 4.



Schnitt aus einer hypertrophischen Thymus bei Basedow. Vermehrung aller normalen Elemente.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Da wir über die normale Physiologie der Thymus noch keineswegs orientiert sind, ja nicht einmal sicher über die Natur der verschiedenen Thymuszellen, da ferner bisher durch normale Thymussubstanz oder -extrakt keine konstante, spezifische Einwirkung auf den Organismus hat nachgewiesen werden können (*Fischl*[161]), so dürfte es verfrüht sein oder doch rein hypothetischen Wert haben, die pathologische Physiologie der Thymus bei Basedow zu besprechen.

Histologisch gehen die Ansichten der Autoren auseinander, wir haben bei der pathologischen Anatomie vier Formen von sog. Thymushyperplasie aufgeführt, die alle bei Basedow gefunden wurden, aber wir haben deutlich hervorgehoben, daß die Mehrzahl der Untersucher, welche das Klinische neben dem Anatomischen genau berücksichtigt haben, festgestellt hat, daß jedenfalls weit überwiegend der infantile Typus der Thymushyperplasie gefunden wird. *Rautmann* schließt aus seinen drei Fällen, daß je schwerer der Basedow, desto infantiler der Typus der Thymushyperplasie. *Hammer* und *Klose* finden zwar gewisse Unterschiede gegenüber der infantilen Thymus (s. o.).

Wir wollen uns damit begnügen, heute festzustellen, daß gemäß den bis jetzt vorliegenden Untersuchungsresultaten in den Fällen von Basedow, bei denen eine Thymushyperplasie vorhanden ist, meist nachgewiesen wurde, daß das Gewebe anatomisch denjenigen Bau zeigt, den es zu einer Zeit stärkerer Funktion, d. h. im kindlichen Alter darbietet. Wir würden also heute am ehesten an eine vermehrte Thymusfunktion denken, umsomehr, als die genauen klinischen Untersuchungen, verglichen mit den anatomischen, es wahrscheinlich machen, daß mit der *Basedow*schen Krankheit eine Hyperplasie der Thymus eintreten kann und daß sie mit Heilung der Krankheit zurückgehen kann. Wir sagen „kann“, weil dies offenbar nicht immer der Fall ist, denn es gibt auch Fälle von Basedow, welche vor Eintreten der Krankheit und nach der Heilung derselben eine Thymushyperplasie haben.

Zu den letzteren Fällen gehören diejenigen, welche mit Status lymphaticus kombiniert sind. Die Thymus hat eine spezielle Beziehung zum sog. Status lymphaticus, man spricht von Status thymolymphaticus. Derselbe kommt in bestimmten Familien und auch Gegenden häufiger vor als in anderen. Im Kapitel pathologische Anatomie haben wir gesehen, daß eine Hyperplasie der Lymphdrüsen, der Milz und der übrigen lymphatischen Organe beim Basedow ziemlich häufig ist. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich aber nur um einen sog. partiellen Status lymphaticus, d. h. es sind nur bestimmte Lymphdrüsengruppen vergrößert. Dieser partielle Status lymphaticus ist direkt von der Funktionsveränderung der Schilddrüse beim Basedow abhängig und steht in Beziehung zur Blutlymphocytose, er ist also sekundär. Inwiefern auch die Veränderungen der übrigen Lymphdrüsen, der Milz und anderer lymphatischer Organe, auch heterotope Schwellungen lymphatischen Gewebes auf die Funktionsstörung der Schilddrüse zurückzuführen sind, läßt sich heute noch nicht sagen. Eine solche Möglichkeit besteht jedenfalls zu Recht (*Rautmann*). Ebenso müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden, um festzustellen, ob nicht auch eine Thymushyperplasie als

funktionelle Erkrankung einer epithelialen Drüse eine ähnliche Veränderung in den lymphatischen Orgnanen erzeugen kann, welche ebenfalls in Beziehung zu Blutveränderungen stehen würde. So würden sich bestimmte Formen des Status lymphaticus abgrenzen lassen. Es bliebe dann nur der Status lymphaticus übrig ohne Schilddrüsen und Thymushyperplasie, der schon congenital vorhanden ist und mit dem sog. Status hypoplasticus kombiniert ist. Selbstverständlich ist ja die Frage noch offen, ob die Thymus nicht doch teilweise ein lymphatisches Organ ist und also auch als solches an den Erkrankungen dieser Organe teilnimmt. Eine große Thymus wurde ja auch schon beim Status lymphathicus mit Status hypoplasticus gefunden. Jedenfalls läßt sich die pathologische Physiologie des Status lymphaticus, thymolymphaticus und thymicus beim Erwachsenen heute noch nicht gesondert abgrenzen. Da die Thymus von vielen Autoren als rein innersekretorisches Organ angesehen wird, sucht man sie in der Pathologie von den lymphatischen Organen immer mehr abzutrennen. Ob dies der richtige Weg zu ihrer weiteren Erforschung ist, muß dahingestellt bleiben. Klinisch führen wir auf den Status thymolymphaticus (aber es kommt auch bei thymicus und lymphaticus allein vor) den plötzlichen Tod auf nicht tödliche Veranlassung hin zurück. *Theodor Kocher*[162] hat 1906 als erster darauf aufmerksam gemacht, daß die plötzlichen Todesfälle nach Operationen bei Basedow in Beziehung gebracht werden könnten mit dem Status thymolymphaticus bei Basedow. Selten handelt es sich wohl beim Erwachsenen um einen mechanischen Thymustod, wie *Crotti*[163] ihn nach einer Hemistrumektomie bei Basedow, in Form der Erstickung durch Kompression der Trachea durch die hyperplastische Thymus beobachtete. Ob die anderen Fälle plötzlichen Todes bei Basedow auf Veränderungen der lymphatischen Organe und der Thymus zurückgeführt werden können, ist zurzeit noch mehr als fraglich, da noch zu wenig genaue Untersuchungen gemacht sind. Anführen möchten wir, daß wir über einen solchen Todesfall verfügen, bei dem bei der Sektion gar kein Thymusgewebe zu finden war und nur partieller Status lymphaticus. Über die physiologische Rolle des lymphatischen Systems im Organismus wissen wir noch nichts Bestimmtes, eine gewisse toxische Wirkung auf den Organismus ist bei hyperplastischem, lymphatischem System anzunehmen (*Paltauf*, *Escherich*), als Ausdruck desselben findet man gewisse Herzveränderungen und Verfettung an Leber und Nieren. Abgesehen von ihrer Inkonstanz ist ihre Specifität nicht nachgewiesen. Eine spezifische Wirkung von Extrakten aus hyperplastischen, lymphatischen Organen (wir haben selbst solche benützt) auf den Organismus ist bisher nicht nachgewiesen worden. Was die Wirkung hyperplastischer Thymus, abgesehen von ihrem lymphatischen Anteil, betrifft, so ist auch hier etwas Sicheres nicht bekannt. Wir kennen zur Stunde durchaus keine konstante specifische Einwirkung von normaler Thymussubstanz oder -extrakt (*Fischl*). Es steht dies zunächst noch gewaltig im Gegensatz zu derjenigen der Schilddrüse. Wir verweisen auch auf die meist belanglose, öfters gute, nur ganz selten schlechte Wirkung enteraler Verabfolgung von Thymus bei Basedow (hierüber s. noch bei Therapie). Es muß

hier erwähnt werden, daß alle die Basedowsymptome, die auf die Thymushyperplasie zurückgeführt werden, sich auch ohne eine solche erklären lassen und sich auch tatsächlich ohne eine solche finden. Auf der anderen Seite sprechen die Experimente von *Bayer*[164], *Bircher*[165], *Crotti*, *Capelle*, *Klose* und *Hart* dafür, daß die post mortem entnommene hyperplastische Basedowthymus toxische Erscheinungen namentlich auf das Herz hervorrufen kann. In dem Falle von *Bayer*, wo die Thymus genauer untersucht wurde, handelte es sich um eine pathologische Thymus, d. h. nicht um eine infantile Hyperplasie. Über die Beziehung bestimmter Basedowsymptome zur Thymus siehe in den Kapiteln: „Symptomatologie", „Verschiedene Formen der Krankheit" und „Therapie".

So schön auch die ganze schematische Konstruktion der Thymusphysiologie und -pathologie genau nach der Schilddrüsenphysiologie und -pathologie ist, so bedeutet sie nur da einen Fortschritt, wo wir es mit spezifischen Funden und nicht mit Theorien und Hypothesen zu tun haben.

Endlich ist auch hier noch zu erwähnen, daß die Thymus noch zu anderen endokrinen Drüsen in enger Beziehung steht, die wir auch bei Basedow hie und da verändert finden.

Auf die Geschlechtsdrüsen scheint die Thymus im gleichen Sinne zu wirken wie die Thyreoidea, auf das Pankreas entgegengesetzt. Am interessantesten sind die Beziehungen zu den Nebennieren, die wir bei der pathologischen Anatomie erwähnt haben. Status lymphaticus geht sehr häufig mit Nebennierenmarkatrophie einher, ebenso Status thymolymphaticus und Status thymicus, auch ohne Basedow. Bei Basedow wurde Nebennierenmarkhypoplasie auch ohne Thymus und ohne Status lymphaticus gefunden, ebenso mit Status lymphaticus und thymicus allein und mit Status thymolymphaticus. Jedoch ist bisher kein autoptischer Fall von Basedow m i t Thymushyperplasie o h n e Nebennierenmarkhypoplasie gefunden worden. Es würde daraus auf eine engere Beziehung der Nebennierenveränderung zur Thymushyperplasie zu schließen sein, u. zw. in der Weise, daß eine Hypoplasie der Nebennieren, welche wir als congenital betrachten müssen, eine persistierende Hyperplasie der Thymus zur Folge hat. Zu erwähnen ist, daß *Pettavel* bei starkem Status lymphaticus und starker Thymushyperplasie bei Basedow die partielle celluläre Hypertrophie im hypoplastischen Nebennierenmark vermißte. Wie schon oben bei der Besprechung der Nebennierenveränderung gesagt wurde, erlauben uns alle diese Befunde keine Beurteilung der genaueren pathologisch-physiologischen Beziehungen der kombinierten Drüsenerkrankungen bei Basedow. Als disponierend zur *Basedow*schen Krankheit können wir sie insofern ansehen, als die *Basedow*sche Krankheit bei ihrem Bestehen in früherem Alter auftritt, als aggravierend insofern, als vorher latente Erscheinungen von Funktionsstörung dieser Drüsen manifest werden.

Ätiologie und Pathogenese.

Auf alle Theorien, die seit der ersten Beschreibung der *Basedow*schen Krankheit über Ätiologie und Pathogenese derselben aufgestellt wurden, soll

hier nicht eingegangen werden, da sie in das Kapitel der Geschichte des Morbus Basedowii gehören. Heute sind alle Vertreter der medizinischen Wissenschaft mit nur vereinzelten Ausnahmen Anhänger einer Theorie: Die *Basedow*sche Krankheit beruht auf einer funktionellen Erkrankung der Schilddrüse, wobei auch Funktionsstörungen anderer Drüsen mitwirken. Die letzteren sind meist sekundär, in einem Teil der Fälle ist gleichzeitig mit der Schilddrüse die Thymus erkrankt, was die Krankheit erschwert und kompliziert, in vielen Fällen sind schon vor dem Basedow Erkrankungen endokriner Drüsen (Nebennieren, Thymus und auch Schilddrüse) vorhanden, welche den Ausbruch der Krankheit begünstigen und das Krankheitsbild erschweren oder modifizieren.

Die Ursachen der *Basedow*schen Krankheit können in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden. Sie lösen durch ihre Einwirkung auf die Schilddrüse die Krankheit aus.

Die erste Kategorie der Ursachen wirkt auf dem Nervenwege auf die Schilddrüse: neurogene Ursachen.

Die zweite Kategorie der Ursachen wirkt auf dem Blutwege auf die Schilddrüse: toxische Ursachen.

1. Neurogene Ursachen.

Sie können durch zwei verschiedene Nervensysteme auf die Schilddrüse einwirken: 1. durch die Gefäßnerven, 2. durch die sekretorischen Nerven. Beide sind mit speziellen Färbungsmethoden im Parenchym der Schilddrüse nachweislich. Die ersteren umspinnen in Form von Plexus die Capillaren, die zweiten die Drüsenbläschen, wo sie mit den Epithelzellen in direkter Berührung stehen (vgl. die normale Anatomie der Schilddrüse und die physiologischen Untersuchungen über die Innervation der Schilddrüse von *Asher* und *Ossokin*).

Die neurogenen Ursachen wirken entweder plötzlich oder langsam, entweder einmalig oder wiederholt. Plötzliche psychische Traumen, wie Schmerz, Leid, Schreck, Zorn, Angst, große Freude, geschlechtliche Aufregung, Exzesse in Baccho et Venere, sind häufige auslösende Ursachen. Ein eigentliches Trauma ist nicht so selten auslösende Ursache der Krankheit, jedoch ist nicht das Trauma als solches, sondern die damit verbundene Einwirkung aufs Nervensystem (Schmerz, Schreck etc.) die auslösende Ursache. Langsam einwirkende neurogene Ursachen sind andauerndes zunehmendes Leid, z. B. bei Erkrankung und Tod von Familienmitgliedern, Freunden etc., Auflösung von Verlobungen, Streit in der Ehe und Familie, Scheidungen, Mißerfolg im Beruf, Unglück in wirtschaftlicher und geschäftlicher Beziehung, überhaupt alles, was Erregung auf dem Gebiet des Affektlebens bedeutet. Die neueren Anschauungen, welche auf Veränderungen am Nervensystem unter dem Einfluß der Schilddrüse basieren, nehmen innersekretorische Vorgänge auch im Bereich der nervösen Centralorgane an. Ein Normaltonus der Großhirnpartien, welche dem Affektleben vorstehen, würde durch das innere Sekret der Schilddrüse erhalten. Umgekehrt müssen Erregungen des Affektlebens auf die Schilddrüse einwirken: 1. durch die Gefäßnerven als vermehrte Blut-

füllung und 2. durch die sekretorischen Nerven durch direkte Beeinflussung der Sekretion. Wie schon vielfach hervorgehoben wurde und worauf *Münzer* und *Crile* neuerdings wieder aufmerksam machen, gleicht die Ausdrucksform einzelner Erregungen des Affektlebens sehr dem Symptomenkomplex des Basedow. In der Norm stellt sich der Tonus wieder ein, unter gewissen Bedingungen aber (s. u.) kommt es zu einer dauernden Störung der Schilddrüsenfunktion. Ob wir es bei diesen Einflüssen mit chemischen Vorgängen zu tun haben, ist die Frage. Nahegelegt ist dies bei einer weiteren Art von Ursachen der *Basedow*schen Krankheit: Es sind dies körperliche und geistige Überanstrengungen, welche ebenfalls akut oder chronisch, einmalig oder wiederholt einwirken. Hier könnte man an Ermüdungsstoffe denken, die auf dem Wege der sekretorischen Nerven, eventuell aber auch auf dem Blutwege als Toxine auf die Schilddrüse einwirken. Dies führt uns zur zweiten Kategorie der Ursachen des Basedow.

2. Toxische Ursachen.

Dieselben können wir in zwei Arten einteilen: *a*) Toxine, welche als solche toxisch wirken und quasi erst sekundär die Schilddrüse zur Funktionsvermehrung bringen, und *b*) chemische Stoffe, welche auf Grund ihrer Affinität zur Schilddrüse nur durch resp. in der Drüse zu Toxinen werden.

A. Bakteriotoxine.

Für die Kategorie *A* kennen wir am besten den Einfluß der Toxine von Erregern akuter Infektionskrankheiten (Rheumatismus, Influenza, Angina, Scharlach, Masern, Diphtherie, Typhus, Pneumonie, Pleuritis). Die hierdurch in der Schilddrüse auf dem Blutwege gesetzten Veränderungen sind uns durch den Vergleich der Arbeiten *de Quervains* und seiner Schüler mit unseren histologischen Schilddrüsenuntersuchungen bei Basedow genau bekannt. Von Entzündung (Thyreoiditis) können wir nur selten sprechen. Solche Fälle sind zwar sicher bekannt und mehrfach publiziert (*Apelt, Öhler, de Quervain, Caro, Dunger, Pletner, Gali, Breuer*). Meist handelt es sich nur um eine Reizung des Schilddrüsengewebes infolge der Infektion oder Intoxikation, welche vorübergehend ist und welche mit einer vermehrten Resorption von Sekret einhergeht und deshalb wohl in der Mehrzahl der Fälle als nützlich oder notwendig aufzufassen ist. Für die Entstehung einer *Basedow*schen Krankheit infolge der Infektion oder Intoxikation müssen aber bestimmte Bedingungen, d. h. eine Disposition in der Schilddrüse selbst vorhanden sein (s. u.).

Auch chronische Entzündungen, wie Tuberkulose, Lues, chronische Nephritis, können Ursache der *Basedow*schen Krankheit sein. Es muß zwar, entgegen neueren Angaben, hervorgehoben werden, daß Tuberkulose sehr selten die Ursache einer *Basedow*schen Erkrankung ist, ja, daß typischer Basedow bei Phthisikern selten vorkommt. Hingegen ist es richtig, daß auch das Tuberkeltoxin einen Reiz auf die Schilddrüse ausübt. Histologisch findet man

in der Schilddrüse bei Tuberkulösen auffällig häufig Sklerosierung, also einigermaßen das Gegenteil von Basedowveränderungen (*Rogers* und *Garnier*, *de Quervain*, *Costa*, *Kehl*, *Sarbach*, *Kashiwamura*). *Kehl*, welcher speziell auf Basedowveränderungen gefahndet hat, fand in 50 Schilddrüsen Tuberkulöser keine solchen. Nichtsdestoweniger ist klinisch von mehreren Autoren, namentlich *Hollos*, *Brandenstein*, *Bandelier*, *Roepke* und *Hufnagel* nachgewiesen worden, daß mit dem Auftreten schwerer tuberkulöser Manifestationen hie und da direkt eine Schwellung der Schilddrüse zu beobachten ist und daß relativ häufig im ersten und zweiten Stadium der Lungentuberkulose leichte Basedowsymptome zu finden sind. Diese sind aber vorübergehend und verschwinden sowohl bei Heilung als bei Verschlimmerung der Tuberkulose wieder. Wir sehen hier eine gute Übereinstimmung zwischen Klinik und pathologischer Anatomie. Wenn man nicht sehr bald nach Einsetzen der tuberkulösen Manifestationen die Schilddrüse untersuchen kann, so findet man überhaupt keine Veränderungen in derselben (allerdings gibt *Kehl* als auffällig an, daß nicht alle Teile der Drüse sich in demselben Sekretionszustand befinden), später findet man Sklerose. Klinisch handelt es sich um einen leichten Grad von Thyreoidismus in den ersten Stadien der Erkrankung, während welcher sicher auch leichte histologische Basedowveränderungen zu finden wären; zur Zeit, wo untersucht wird, ist schon Sklerosierung eingetreten, die Basedowsymptome sind abgeklungen. Hier handelt es sich nicht um einen progressiven Prozeß in der Schilddrüse und deshalb auch nicht um eine typische *Basedow*sche Erkrankung (s. hierüber auch im Kapitel „Verlauf und atypische Formen" der Krankheit). Es gibt aber, jedoch seltener, Basedowfälle, bei denen sich wirklich eine typische Krankheit an das Auftreten tuberkulöser Manifestationen anschließt, resp. bei Tuberkulose vorkommt, es gibt auch seltene solche Fälle, bei denen in der Schilddrüse bei Basedow neben Basedowveränderungen direkt Tuberkel nachgewiesen wurden (*Ruppanner*, *Simmonds*, *Öhler*, *Hedinger*, *v. Werdt*, *Hufnagel*, *Grober*, *Castaigne* und *Gilbert*, *Klose*, *Uemura*). Selbstverständlich ist, wie *Kehl* auch sagt, ein rein zufälliges Zusammentreffen von Basedow und Tuberkulose schwer auszuschließen. Eine Einwirkung des Tuberkulosetoxins auf die Schilddrüse ist sicherlich vorhanden. Zum Zustandekommen eines Basedow braucht es aber bestimmter Bedingungen in der Schilddrüse (s. u.). Selbstverständlich hat das tuberkulöse Gewebe in der Schilddrüse mit dem Basedow selbst nichts zu tun.

Für die Lues ist es möglich, daß ähnliche Verhältnisse bestehen wie für die Tuberkulose, sie sind histologisch und klinisch weniger bekannt. Ein Auftreten einer *Basedow*schen Krankheit im Anschluß an eine luetische Infektion ist selten (*Engel-Reimer*). Basedow bei Luetikern ist allerdings nicht so selten. In diesen Fällen wurden dieselben histologischen Veränderungen gefunden wie ohne Lues. Ein sehr wichtiges Moment für das Vorkommen von Basedow bei Luetikern ist die so häufige und starke Behandlung derselben mit Jod. Für alle Fälle von Basedow, welche im Anschluß an Infektionskrankheiten entstehen, ist übrigens auch an die Möglichkeit einer Jodbehandlung zu denken.

Häufig jedenfalls haben wir es in diesen Fällen mit einer doppelten Basedowursache: Infektionskrankheit und Jodbehandlung, zu tun.

B. Chemische Toxine.

Für die Kategorie *B* kennen wir den kausalen Einfluß von Jod und Schilddrüsenpräparaten. Die Entstehung einer *Basedow*schen Krankheit durch den Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten ist seit dem Beginn der Organotherapie eine bekannte Tatsache und eine der Hauptstützen der Auffassung der Krankheit als Hyperthyreose. Die Fälle von Thyreoidinbasedow sind dank dieser Erkenntnis allmählich seltener geworden. Leider ist es nicht so mit dem Jodbasedow. *Theodor Kocher* hat denselben als eigene schön umschriebene Form der *Basedow*schen Krankheit 1910 beschrieben und mit sicheren Belegen als Ursache desselben eine durch Jodtherapie bestehender diffuser und knotiger Strumen hervorgerufene Schilddrüsendiarrhöe erklärt, d. h. eine plötzliche vermehrte Resorption des stark jodhaltigen gespeicherten Bläscheninhalts der Strumen. Aber die ätiologische Rolle des Jods für den Basedow geht weit über diese als Jodbasedow zu bezeichnende Form der Krankheit hinaus. Wie aus der pathologischen Anatomie und Physiologie hervorgeht, ist in der Speicherung von Jod in der Schilddrüse oder Struma und seiner raschen und vermehrten Bindung an Thyreoglobulin eine Disposition, resp. eine Bedingung für die *Basedow*sche Krankheit gegeben. Jod hat auf die Schilddrüse eine verschiedene Einwirkung. Es wäre ein großer Irrtum, zu glauben, daß bei schädlicher Wirkung des Jods immer sofort der Jodbasedow eintritt. Es ist sogar häufiger, daß derselbe erst nach, oft lange nach der Jodbehandlung eintritt, auf eine oft nicht beachtete Gelegenheitsursache hin. In solchen Fällen wird oft vom Patienten und vom Arzte an die ätiologische Bedeutung der früheren Jodbehandlung gar nicht gedacht. Dies noch umsomehr, als ja solche schädliche Jodbehandlungen nicht etwa nur bei einer Struma gemacht werden. Es läßt sich heutzutage kaum übersehen, wie ausgedehnt die Verwertung des Jods in der Medizin ist. Wir verfügen über zwei Fälle, wo nach längerer Jodbehandlung von Wunden typischer Vollbasedow unter unseren Augen im Spital aufgetreten ist, bis zu und mit der typischen Blutveränderung. Wir verfügen auch über mehrere Fälle von typischem Vollbasedow, die nach Jodanstrichen für Pleuritis, nach Jodbehandlung für Arteriosklerose, Lues etc. entstanden sind. Denken wir ferner an die Jodpinselungen, z. B. bei Angina, an die Jodbehandlungen in der Gynäkologie, endlich an die jetzt so verbreitete *Grossich*sche Joddesinfektion, an die Jodbehandlung der Wunden im Kriege. Da findet sich Gelegenheit genug zur Aufnahme von Jod in die Schilddrüse. Es bedarf unter diesen Vorbedingungen oft geringer Ursachen zum Ausbruch der Krankheit. Es bedarf auch unter diesen Umständen nur einer ganz geringen erneuten Jodtherapie, um die Krankheit zum Ausbruch zu bringen. Wir und alle Autoren, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben (*Rilliet*, *Brener*, *Pineles*), verfügen über Beobachtungen prak-

tischer Ärzte, die nach Einnahme von einigen Grammen Jodkali in kleinen Dosen, auf mehrere Wochen verteilt, Basedow auftreten sahen. Es gehört hierhin sehr wahrscheinlich auch ein großer Teil der Fälle von Basedow, bei denen Lues vorhanden ist, ferner auch die Fälle von Kombination von Struma maligna mit Basedow, die alle auch Jodbehandlungen durchgemacht haben.

Es bleibt uns noch übrig, eine Anzahl von Umständen zu erwähnen, die oft als Ursachen der *Basedow*schen Krankheit angegeben werden, die aber höchstens als Gelegenheitsursachen bezeichnet werden können, wobei die eigentliche Ursache nicht erkannt wurde oder die Schilddrüse sich in einer ganz besonders den Krankheitsausbruch begünstigenden Verfassung befindet. Wir nennen hier den Ausbruch einer *Basedow*schen Krankheit nach Massage eines Kropfes (*Brieger*, *Kocher*), nach Röntgenbestrahlung eines Kropfes (*Kienböck*, *Chvostek*, *Schmidt*), nach Operationen eines gewöhnlichen Kropfes (*Röser*, *Kocher*), nach Operationen überhaupt (speziell gynäkologischen). Diese Fälle sind ursächlich bei genauer Nachforschung wohl stets auch der einen oder anderen Hauptkategorie von Ursachen zuzuweisen. Dasselbe gilt auch für noch weitere Momente, die hie und da als Ursachen des Basedow genannt werden.

Alle die genannten Ursachen können die Krankheit auslösen, indem sie eine vermehrte Resorption von Schilddrüsensekret erzeugen (durch Hyperämie, Reizung der sekretorischen Nerven, chemische oder toxische Reize). Aber, wie wir gesehen haben, entsteht nicht jedesmal und nicht bei allen Individuen, die sie betreffen, ein Basedow, sondern nur unter besonderen Umständen. Es ist also bei der *Basedow*schen Krankheit wie bei der Mehrzahl anderer Krankheiten: es bedarf nicht nur einer Ursache, sondern auch einer Bedingung (konditionelle Auffassung der Krankheiten, *Hansemann*, *Sahli*) zur eigentlichen Entstehung der Krankheit. Die Bedingung ist meist im menschlichen Organismus selbst gelegen, so bei der *Basedow*schen Krankheit in der Schilddrüse. Jedoch wäre es ganz falsch zu glauben, daß jede Schilddrüse an und für sich die Bedingung für die Wirksamkeit der Basedowursache abgäbe. Wenn keine Schilddrüse vorhanden ist, so entsteht kein Basedow. Man kann z. B. athyreotische Menschen und Tiere noch so lange mit Jod behandeln, es entsteht wohl eine Jodvergiftung, aber niemals Basedow. Aber auch wenn eine Schilddrüse vorhanden ist, gelingt es experimentell keineswegs immer, durch Jod einen Basedow hervorzurufen, ebensowenig klinisch. Wohin würden sonst die bei den Ärzten so überaus beliebten Jodbehandlungen bei allen möglichen Erkrankungen führen?

Welches sind nun die Umstände, welche die Schilddrüse für die *Basedow*sche Krankheit disponieren, d. h. in welchen Fällen ist in der Schilddrüse die Bedingung gegeben, daß durch die genannten Ursachen eine *Basedow*sche Krankheit entsteht?

1. Wenn zur Zeit der Einwirkung der auslösenden Ursachen eine besonders reichliche Speicherung von Jod, d. h. besonders stark jodhaltiges Eiweiß in der Schilddrüse vorhanden ist;

2. ist die Schilddrüse zu Basedow disponiert in der Zeit ihrer vermehrten Tätigkeit, wo die Drüse vergrößert und stärker vascularisiert ist (zugleich ist eine solche Drüse auch befähigt, mehr Jod aufzunehmen), z. B. in der Pubertät, Gravidität, Lactation, Menopause und wohl noch unter zahlreichen anderen Umständen;

3. ist es wahrscheinlich, daß eine pathologische Disposition existiert als eine schon in der Anlage vergrößerte parenchymatös hyperplastische Schilddrüse. Eine solche wurde von *Krasnojorsky* als Struma congenita beschrieben (vgl. auch den Fall von *Klaus*' Basedow bei einem 9 Monate alten Kind). Hierher gehören auch die Anfangsstadien diffuser Strumen (*Gauthier*, *Wilson*, *Kocher*). *Holmgren* und *Kocher* haben auch bei zu Basedow disponierten jungen Leuten eine Struma diffusa gefunden. Zugleich sind diese Strumen oder vergrößerten Schilddrüsen alle auch befähigt, mehr Jod aufzunehmen; hierhin gehören auch die Fälle, wo bei Auftreten einer Struma maligna Basedow auftritt, weil das noch nicht befallene Schilddrüsen- oder Strumagewebe kompensatorisch hypertrophiert;

4. kann eine Disposition in der Schilddrüse auf dem Wege der Korrelation durch vorherige Erkrankung anderer Drüsen mit innerer Sekretion entstehen. Es lassen sich zwar für eine solche Annahme nur verwerten: einmal die in der Schilddrüse nachgewiesenen Veränderungen nach experimenteller Entfernung anderer Drüsen und umgekehrt, und 2. die Befunde an der Schilddrüse bei Erkrankungen anderer Drüsen, z. B. bei Autopsien.

Dies führt uns auf die Frage, inwieweit auch die anderen Drüsen mit innerer Sekretion durch die genannten Ursachen der *Basedow*schen Krankheit beeinflußt werden und inwieweit in diesen Drüsen krankheitserzeugende Bedingungen für die Wirkung der krankheitsauslösenden Ursachen gegeben sind.

Diese Frage wurde zum Teil schon im Kapitel pathologische Physiologie zu beantworten versucht. Unsere Kenntnisse dieser Drüsen sind, verglichen mit denjenigen der Schilddrüse, noch so unvollkommen, daß die Beantwortung dieser Frage heute eigentlich noch unmöglich ist oder nur hypothetisch sein kann. In einer Anzahl von *Basedow*schen Erkrankungen findet sich eine Erkrankung der Thymusdrüse neben derjenigen der Schilddrüse. Es ist mehr Parenchym vorhanden, ja oft viel mehr, als dem Alter des Patienten entspricht. Dieses Thymusparenchym zeigt in der Mehrzahl der Fälle den Bau, den es in der Zeit seiner stärksten Funktion zeigt, d. h. infantilen Bau. Es ist wahrscheinlich, daß wenn auch in der Mehrzahl der Fälle schon vor Ausbruch der *Basedow*schen Krankheit mehr Thymusparenchym als normal vorhanden war, dasselbe mit dem Basedow eine weitere Hyperplasie eingeht, welche mit der Heilung, resp. dem Ablauf des Basedow sich wieder zurückbildet. Es ist daraus zu schließen, daß eine direkte Beziehung zwischen *Basedow*scher Krankheit und dieser Parenchymzunahme existiert. Daß aber die oben aufgezählten Ursachen der *Basedow*schen Krankheit, als da sind: neurogene und toxische, eine Hyperplasie von Thymusgewebe zur

Folge haben können, ist unbekannt. Im Gegenteil, die toxischen Ursachen, vor allem Infektionen und Intoxikationen, haben eine Rückbildung, eine pathologische Involution des Thymusparenchyms zur Folge. Es ist also die Frage gewiß berechtigt, ob nicht vielmehr durch die Funktionsstörung der Schilddrüse die Hyperplasie des Thymusparenchyms erzeugt werde. Jedenfalls spricht der Rückgang der Hyperplasie nach Schilddrüsenoperationen bei Basedow dafür. Ebenso der Sektionsbefund *Pettavels*, welcher bei einem durch Schilddrüsenresektion geheilten Falle von Basedow starke Altersinvolution in einem doch noch 23 *g* schweren Thymuskörper fand.

Die zweite Frage ist die: Kann das Sekret hyperplastischer Thymusdrüsen die Basedowsymptome erzeugen?

Diese Frage haben wir in der pathologischen Physiologie soweit möglich beantwortet. Es liegen bis jetzt keine genügenden Gründe vor, dies anzunehmen. Wir würden es als bewiesen erachten, falls es gelänge, an einem schilddrüsen losen Tier oder Menschen durch Thymus, resp. hyperplastische Thymus Basedow zu erzeugen. Die Symptome, von denen wir heute annehmen können, daß sie durch das Sekret einer hyperplastischen Thymus entstehen, kommen zwar bei Basedow vor, machen aber für sich keine *Basedow*sche Krankheit aus. Weder die Hyperthymisation (*Bircher*, *Hart*, *Svehla*) noch der Dysthymismus (*Klose*, *Bayer*) noch das thymotoxische Herz (*Hart*) können wir als *Basedow*sche Krankheit bezeichnen. Wenn jedoch diese Symptome vorhanden sind, so erschweren sie das Krankheitsbild. Wir können also eine aggravierende Wirkung des Sekretes der hyperplastischen Thymus auf die *Basedow*sche Krankheit annehmen und eine potenzierende Wirkung auf dem Umwege der Schilddrüse.

Für die anderen Drüsen mit innerer Sekretion, die bei *Basedow*scher Krankheit verändert gefunden werden, können wir sagen, daß keine Anhaltspunkte vorhanden sind, anzunehmen, daß die oben genannten Ursachen der *Basedow*schen Krankheit die Veränderungen dieser Drüsen zur Folge haben können, resp. hervorrufen.

Die Frage: Sind in diesen Drüsen krankheitserzeugende Bedingungen gegeben? läßt sich so beantworten: Nebennieren, Ovarien, Pankreas zeigen, wenn sie verändert sind, bei Basedow eine Verminderung funktionstüchtigen Parenchyms. Soweit unsere Kenntnisse reichen, stehen diese Drüsen allerdings auch in Beziehung zum vegetativen Nervensystem, aber nicht, wie die Schilddrüse zum ganzen, sondern nur zu einem Teil desselben. Die Einflüsse der Drüsensekrete sind hemmend oder erregend auf das eine oder das andere System. Bei der Verminderung des Parenchyms ist eine Verminderung oder ein Ausfall des Sekretes vorhanden. Es resultiert daraus ein Ausfall einer Hemmung oder Erregung im einen oder anderen System. Die Folge davon kann aber nur eine vermehrte Sensibilität für die Reize im betreffenden System bedeuten, falls eine Hemmung ausfällt, oder eine Modifikation in den Krankheitserscheinungen, falls eine Erregung ausfällt. Von der Erzeugung einer

*Basedow*schen Krankheit, welche auf einer Reizung des gesamten visceralen Nervensystems beruht, kann hier nicht die Rede sein, höchstens von der Erzeugung einiger Symptome, die aber keinen Basedow ausmachen.

Für die Thymus ist die Sache insofern anders, als wir in einer großen Zahl von Basedowfällen mit einem Mehr von Parenchym zu tun haben; aber bis jetzt haben wir gar keine Anhaltspunkte dafür, daß das Sekret der hyperplastischen Thymus auf das ganze viscerale System eine reizende Einwirkung habe, sondern höchstens auf das autonome. Deshalb kommen wir zu dem Schlusse, daß das Sekret der hyperplastischen Thymus nicht im stande ist Basedow zu erzeugen, wohl aber denselben in bestimmten Symptomen zu potenzieren und mit bestimmten Symptomen zu aggravieren, resp. komplizieren. Eine ätiologische Rolle für den Basedow noch anderer Blutdrüsen (Hypophyse, Epiphyse, Epithelkörper) anzunehmen ist rein hypothetisch, denn es sind bisher nur ausnahmsweise Veränderungen in diesen Organen gefunden worden. Eine Mitbeteiligung kann natürlich auf dem Wege der Korrelation bestehen (s. bei atypischen Fällen).

Aus dieser Besprechung geht nun auch ohneweiters hervor, inwiefern Veränderungen anderer Drüsen mit innerer Sekretion außer der Schilddrüse, wenn sie vor dem Basedow bestehen, den Organismus beeinflussen und eine Disposition für Basedow abgeben können. Etwas näher sind wir der dunklen Frage der Disposition dadurch gekommen: Es ist, wie oben ausgeführt, anzunehmen, daß die Veränderung der Nebennieren als Markhypoplasie aufzufassen ist, also als ein in der Anlage vermindertes Parenchym. In Beziehung zu dieser Veränderung stehen die Thymushyperplasie und der Status lymphaticus. Wenn sich diese Befunde bestätigen, so läßt sich in diesen Fällen von Basedow eine Disposition annehmen, welche in einer anormalen Anlage von Blutdrüsen gelegen ist. Hier können wir von Konstitutionsanomalie sprechen. Es ist wahrscheinlich, daß durch weitere Erforschungen der Blutdrüsen ein großer Teil der sog. Konstitutionsanomalien ihre Aufklärung finden werden. Es handelt sich sicherlich bei der Mehrzahl der Fälle sog. abnormer Körperverfassung um abnorme Anlagen von Blutdrüsen infolge Erkrankung derselben in der Ascendenz. Für die *Basedow*sche Krankheit ist nur für einen Teil der Fälle eine solche Disposition anzunehmen. Die Disposition in der Schilddrüse selbst wurde oben besprochen. Dafür, daß die *Basedow*sche Krankheit eine Konstitutionskrankheit sei, deren Ursache in einem Vitium primae formationis (abnormes Keimplasma) zu suchen ist, haben wir keine Anhaltspunkte, denn tatsächlich sind die sog. Degenerationszeichen oder Stigmen abnormer Konstitution bei Basedow nicht häufiger als bei irgend welcher anderen Krankheit. Der beste Beweis gegen eine solche Annahme ist und bleibt eben die Tatsache, die von niemand geleugnet werden kann, daß in der Mehrzahl der Fälle die *Basedow*sche Krankheit mit allen ihren Symptomen geheilt werden kann durch eine Schilddrüsenoperation und daß durch Schilddrüsenpräparate und Jod ein vollständiger typischer Basedow bei einem

gesunden Menschen hervorgerufen werden kann, wenn in seiner Schilddrüse die Bedingung zur Krankheit gerade vorhanden ist. Es muß hier hervorgehoben werden, daß heutzutage eine Unmenge von Krankheitsfällen, deren Symptome auch nur einigermaßen an Basedow anklingen, unter der Flagge: „forme fruste" dem Basedow zugerechnet wird und daß deshalb vielfach die Pathogenese des Morbus Basedowii studiert und besprochen wird an Hand von Fällen, die entweder gar nichts oder nur nebensächlich damit zu tun haben.

Nachdem wir gesehen haben, daß die pathologische Anatomie und Physiologie auf eine Hyperthyreose bei Basedow hinweisen und daß die Ursachen der Krankheit auf die Schilddrüse so einwirken, daß, wenn die Bedingung in derselben gegeben ist, eine Hyperthyreose eintreten muß, so haben wir uns jetzt noch zu fragen: 1. Welche klinischen und experimentellen Beweise haben wir für das Bestehen einer Hyperthyreose bei Basedow? und 2. Wie werden die Symptome der *Basedow*schen Krankheit durch die Hyperthyreose hervorgerufen?

Die klinischen Stützen für die Hyperthyreose sind die wichtigsten, sie sind: 1. der Gegensatz der Symptome des Basedow zu denen des Ausfalls der Schilddrüsenfunktion; 2. die schon erwähnte, klinisch in zahllosen Beispielen festgestellte Entstehung der Krankheit infolge übermäßiger medikamentöser Schilddrüsenzufuhr und die unangefochtene Verschlimmerung der Krankheit durch dieselben Präparate, u. zw. ist ganz besonders hervorzuheben, daß es sich um Präparate gesunder Schilddrüsen handelt; 3. die Heilerfolge der operativen Verkleinerung des Organs durch partielle Exstirpation oder Verringerung der Blutzufuhr, Heilerfolge, welche proportional der Verkleinerung des Organs gehen (*Kocher*[167]).

Experimentell ist es bis jetzt beim Tiere durch keine der angewendeten Methoden konstant geglückt, die *Basedow*sche Krankheit hervorzurufen. Der Grund hierfür liegt einfach in dem seltenen Zusammenwirken von Ursache und Bedingung. Meist wird nur das eine oder das andere experimentell erzeugt, aber nur wenn beide zusammenwirken, resultiert ein Basedow. *Farrant*[168], der die neuesten diesbezüglichen Experimente publiziert hat, macht mit Recht darauf aufmerksam, daß je nach der Tierart, die benützt wird, es anatomisch oder praktisch unmöglich ist, gewisse Symptome des menschlichen Basedow überhaupt zu erzeugen oder zu beobachten. Vgl. auch die Versuche *Kloses*, die nur an Foxterriers gelangen. Es sind zur Zeit ganz genügend positive Experimente für die experimentelle Erzeugung von Basedow vorhanden. Wir nennen die Resultate von *Angiolella*, *Ballet* und *Enriquez*, *Baruch*, *Baum*, *Cauter*, *Carlson*, *Cunningham*, *Edmunds*, *Fürth* und *Schwarz*, *Farrant*, *Gagnevin*, *Georgiewsky*, *Hellin*, *Hoennicke*, *Jacobson*, *Klose*, *Lanz*, *Lampé*, *Liesegang*, *Lepine*, *Lüdke*, *Lüthi*, *Peiser*, *Verebely*. Sie sind alle mit Extrakten, Pulvern, Säften und Rohmaterial gesunder oder erkrankter Schilddrüsen gemacht oder mit Stoffen, welche zur Schilddrüse bestimmte Beziehungen haben, wie Jodpräparate, oder es wurden

Organüberpflanzungen gemacht, welche allerdings a priori wenig Erfolg versprachen und auch ergaben, gemäß dem *Halsted*schen Gesetz, daß Organtransplantate nur dann funktionieren, wenn ein Bedürfnis für ihre Funktion im Organismus vorhanden ist. Endlich sind noch Experimente mit Operationen an der Schilddrüse (Lymph- und Venenstauung) gemacht worden. Ein ganz wesentlicher Punkt ist in weitaus der Mehrzahl der Experimente unberücksichtigt geblieben, nämlich, daß es sehr darauf ankommt, was für Präparate zu den Experimenten verwertet werden. Es gibt Schilddrüsen und auch Basedowstrumen, welche nur ganz geringe Mengen Jodeiweiß enthalten. Solche sind, wie aus den Arbeiten von *Fonio*, *Lanz*, *Roos*, *Stoland* hervorgeht, sozusagen unwirksam. Was soll es nun für die Frage der Basedowerzeugung bedeuten, wenn solche Präparate angewandt werden? Den gleichen Einwand haben wir ja auch den Experimenten von *Hosemann* und *Walter* gemacht. Wie aus unserer Besprechung der pathologischen Physiologie bei Basedow hervorgeht, kann überhaupt nur, wenn die angewendeten Präparate reichlich stark jodhaltiges Schilddrüseneiweiß enthalten, eine Erzeugung von Basedowsymptomen erwartet werden. Sehr bemerkenswert sind jedenfalls die durchwegs positiven Resultate *Farrants*, der allein auf den Jodgehalt der angewendeten Präparate achtete. Die Gesamtheit aller Experimente spricht aber nicht nur **nicht gegen** die Thyreogenese der *Basedow*schen Krankheit, sondern **für** dieselbe und lassen sich unter Berücksichtigung der oben genannten Ursachen und Bedingungen der Krankheit alle auch ganz gut mit der Annahme einer Hyperthyreose vereinigen.

Ein noch wichtigerer Beweis für das Bestehen einer Hyperthyreose bei Basedow wäre geleistet, wenn wir im Blut Basedowkranker vermehrte Sekretionsprodukte der Schilddrüse nachweisen könnten. Hierfür haben wir nur eine geringe Zahl indirekter Beweise. Die Sekretionsprodukte selbst chemisch im Blut oder der Lymphe nachzuweisen ist wegen der geringen Menge derselben heute noch nicht möglich. Man hat deshalb versucht, ihre physiologischen Wirkungen im Blute wieder zu erkennen und daraus auf ihre Quantität geschlossen. Als direkte Beweise für die vermehrte physiologische Schilddrüsenwirkung des Blutes Basedowkranker können wir folgendes ansehen: *Reid Hunt*[169], *Gottlieb*[170] und *Robert* haben nachgewiesen, daß durch das Blut Basedowkranker die Giftwirkung von Acetonnitril stärker herabgesetzt wird als durch normales Blut. *Reid Hunt* hat ja bekanntlich nachgewiesen, daß durch Verabfolgung von Schilddrüsensubstanzen die Giftwirkung des Acetonitrils herabgesetzt wird. Zweitens haben diese Autoren gefunden, daß auch die Giftwirkung von Morphium durch Basedowblut im selben Sinne herabgesetzt wird wie durch Einverleibung von Schilddrüsensubstanzen.

Nicht so direkt, aber doch beweisend sind die Einwirkungen auf den Stoffwechsel. Die aus den Basedowschilddrüsen gewonnenen Präparate ergeben ganz genau dieselbe Wirkung auf den Stoffwechsel, wie wir sie durch Einverleibung von Schilddrüsenstoffen bekommen, u. zw. ist diese Wirkung unter

Umständen eine graduell stärkere als bei Einverleibung normaler Schilddrüsenprodukte. Diese Wirkung auf den Stoffwechsel kommt, wir wir wissen, dem Thyreojodglobulin zu und steigt mit dem Jodgehalt des Präparates. Die vermehrte Wirkung stimmt also gut mit dem stärker jodhaltigen Thyreoglobulin der Basedowdrüsen (s. pathologische Physiologie) überein und ist mit den entsprechenden Präparaten aus Basedowdrüsen von *Fonio*[171] und *Lanz*[172] (chirurgische Klinik Bern) direkt nachgewiesen.

Ein weiterer Beweis ist dieselbe parallele und auch verstärkte Wirkung der Schilddrüsen- und Basedowschilddrüsenpräparate auf das Blutbild und die Gerinnung des Blutes, wozu noch die parallel gehende klinische Wirkung der Präparate bei Schilddrüsenmangel kommt (*Kocher*, *Turin*[173]).

Ein weiterer Beweis der vermehrten Schilddrüsensekretion bei Basedow kommt auf indirektem Wege zu stande. Es handelt sich um die Erregungserscheinungen am sympathischen Nervenapparat, welche zum Teil durch andere Drüsen oder Drüsenstoffe zustande kommen. Die Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten erzeugt eine vermehrte Sensibilität bestimmter Sympathicusapparate für das Adrenalin. *Asher*[174], *Fraenkel*[175], *Trendelenburg* und *Broecking*[176] und *Eiger* haben nachgewiesen, daß das Blutserum Basedowkranker den Sympathicus für Adrenalin empfindlicher macht. Ob dabei mehr oder weniger oder gleichviel Adrenalin im Blute circuliert, ist noch nicht sicher. *Adler* und *Trendelenburg* fanden Vermehrung, *Fraenkel* Verminderung von Adrenalin im Basedowblute.

Alle diese Befunde geben uns also sehr wichtige Anhaltspunkte für das Bestehen einer vermehrten, resp. graduell verstärkten Schilddrüsensekretion bei Basedow.

2. Wie kommen durch die vermehrte Schilddrüsensekretion die Symptome des Basedow zu stande?

Es unterliegt keinem Zweifel mehr, daß die Drüsen mit innerer Sekretion, denen die Schilddrüse als wichtigste voransteht, den Tonus des Nervensystems regulieren, u. zw. sowohl des visceralen als des cerebrospinalen. Diese Regulierung kommt wahrscheinlich auch direkt auf chemischem Wege in den Nervenzellen zu stande, hauptsächlich aber durch die Wirkung der Drüsensekrete auf die Gefäßnerven. Hierdurch ist eine Einwirkung auf die Circulation, die Blutverteilung und die Blutbildung gegeben. Durch die wechselnde Beeinflussung der Gefäßnerven im Sinne einer Vasoconstriction oder -dilatation in den verschiedenen Organen werden die Blutverteilung in diesen Organen und dadurch die chemischen Prozesse und der Stoffwechsel reguliert. Die wirksamen Stoffe der Drüsensekrete werden als Hormone bezeichnet. Der weitere Abbau der in der Drüse vorhandenen wirksamen Stoffe und seine Endprodukte sowie die Art und der Ort der Einwirkung der letzteren ist uns nicht bekannt.

Es hat sich gezeigt, daß schon in der Norm ein gewisser Wechsel in dem vorhadenen Tonus des Nervensystems möglich ist, d. h. daß das Nervensystem für die Produkte der Blutdrüsen verschieden sensibel sein kann. Des weiteren machen auch die Produkte der einen Drüse das Nervensystem sensibler oder

weniger empfindlich für die Produkte der anderen Drüsen und wirken wohl die Sekrete auch direkt intraglandulär auf die anderen Drüsen. Die experimentell nachgewiesene anatomische Veränderung der Blutdrüsen des kindlichen Organismus in utero durch Drüsenprodukte, die der Mutter verabreicht werden, spricht sehr hierfür. Man hat deshalb von Erfolgsorganen und von Förderung und Hemmung der einen Drüse auf die andere gesprochen (*Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*). Allerdings sind diese Begriffe nicht ganz klar, weshalb, wurde oben ausgeführt. Eine weitgehende Dissoziation der einzelnen Wirkungen der verschiedenen in einer Drüse vorhandenen Stoffe ist bislang nur für wenige gelungen, weil wir überhaupt nur wenige kennen und noch nicht wissen, ob ein Stoff alle physiologischen Wirkungen erschöpft. Für die Schilddrüse sind. unsere Kenntnisse am meisten vorgeschritten und gerade hier liegt es nahe, in dem verschiedenen chemischen Verhalten der in der Drüse vorhandenen Stoffe auf eine quantitativ und qualitativ wechselnde Wirkung zu schließen.

Wenden wir diese allgemeinen Auseinandersetzungen auf den Basedow an, so lassen sich alle Symptome der Krankheit erklären aus der durch die vermehrte Resorption von Schilddrüsenstoffen erzeugten Reizung des Nervensystems und direkten und indirekten Beeinflussung der Wirksamkeit anderer endokriner Drüsen und Drüsensekrete.

Wir haben es aber nicht nur mit der vermehrten Resorption von Schilddrüsenstoffen, sondern unter Umständen auch mit verstärkten zu tun. Dies erklärt die oft etwas verschiedene Wirkung des vermehrt resorbierten Sekrets.

Die dauernde Störung der Schilddrüsenfunktion und die Fortdauer und Steigerung der Krankheitssymptome kommt auf dem Wege eines Circulus vitiosus zu stande. Nicht nur entstehen bei dem zu reichlich parenteralen Abbau von Schilddrüseneiweiß giftige Körper, sondern das so reichlich resorbierte und meist stark jodierte Schilddrüseneiweiß wirkt selbst giftig. Durch diese als Gift wirkenden Substanzen kommen nicht nur bestimmte weitere Krankheitssymptome zu stande, sondern diese Substanzen wirken auch direkt auf die Schilddrüse zurück, indem sie ihre Tätigkeit anregen. Sie treffen aber die Schilddrüse jetzt in einem Zustand einer Hyperämie und Hyperplasie als Reaktion auf die vermehrte Resorption des Bläscheninhalts. So kommt nicht nur eine Fortdauer der Krankheitssymptome, sondern auch ein Fortschreiten der Veränderungen in der Schilddrüse zu stande (s. pathologische Physiologie). Die betreffenden Stoffe wirken jedoch nicht nur auf das Parenchym der Schilddrüse reizend, sondern auch auf das anderer Drüsen mit innerer Sekretion. Sind nun diese Drüsen, durch deren Vermittlung die Schilddrüse auch wieder zu vermehrter Tätigkeit gereizt wird, schon vor dem Basedow erkrankt, so kann hierdurch eine Potenzierung oder Modifizierung der Krankheit eintreten.

Es läßt sich so die ganze Pathogenese der *Basedow*schen Krankheit auf die Schilddrüse zurückführen, wobei sowohl die ätiologische, auslösende Rolle als auch die sekundäre, vermittelnde Rolle, welche das cerebrospinale und das sympathische Nervensystem dabei spielen, vollständig erklärt ist. Ohne Schilddrüse und ohne Nerven-

system gibt es keine *Basedow*sche Krankheit. Der Unterschied ist nur der, daß wir die Krankheit in der Schilddrüse nachweisen können, im Nervensystem dagegen nicht. Wir können das letztere deshalb nur als einen Vermittler ansehen. In dieser Weise gehen, wie eingangs gesagt, sowohl die Neurosen- als die Sympathicustheorie des Basedow in der Schilddrüsentheorie auf. Aus der Darstellung der Schilddrüsentheorie geht auch hervor, daß neben der Schilddrüse auch andere Drüsen mit innerer Sekretion an der Pathogenese des Basedow beteiligt sind. Für einen Teil dieser Drüsen müssen wir eine sekundäre Beteiligung, hervorgerufen durch die funktionelle Erkrankung der Schilddrüse, annehmen: Ovarien, Pankreas, teilweise Nebennieren. Für einen Teil der Basedowfälle ist eine Erkrankung anderer Drüsen vor dem Basedow anzunehmen, welche direkt nichts damit zu tun hat, aber disponierend für den Basedow wirkt: teilweise Nebennieren, teilweise Thymus. Für einen Teil der Basedowfälle ist eine mit der Krankheit in direkter Beziehung stehende Erkrankung der Thymus anzunehmen, welche auf die Krankheit aggravierend wirkt, aber als solche ohne Mitbeteiligung der Schilddrüse keinen typischen Basedow zur Folge hat. Weitere Forschungen über die Bedeutung der Blutdrüsen werden uns über diese Beziehungen noch besser aufklären und wohl auch über diejenigen Basedowfälle, bei denen wir eine Disposition annehmen müssen, die wir vorläufig noch nicht erklären können und deshalb als Konstitutionsanomalie bezeichnen (z. B. Status lymphaticus).

Die verschiedenen Formen der Basedowschen Krankheit und der Verlauf der Krankheit.

Dieses Kapitel ist wohl das schwierigste in der Pathologie der *Basedow*schen Krankheit. Einmal sind ja die Symptome der Krankheit, wie wir oben gesehen haben, außerordentlich zahlreich. Zweitens ist die Krankheit auch in der Art des Auftretens und im Verlauf sehr verschieden. Drittens sind der *Basedow*schen Krankheit im Lauf der Zeit alle Fälle zugerechnet worden, die auch nur einzelne Symptome, sogar ohne Kardinalsymptome, darboten.

Eine noch so genaue Übereinstimmung von Krankheitssymptomen beweist nicht die nosologische Identität der Krankheitsfälle (*Kräpelin*). Hier sind allerdings einesteils die Symptome vom gleichen Organ aus beherrscht, aber der ganze Verlauf läßt eine Identifizierung nicht zu, andernteils können ähnliche Symptome auch von anderen Organen ausgehen.

Ob wir nun die *Basedow*sche Krankheit als pluriglandulären Ursprungs oder aber als beherrscht durch die funktionelle Erkrankung der Schilddrüse ansehen, so ist es unsere Aufgabe, einesteils alle Fälle, deren Krankheitssymptome von einer anderen Drüse als von der Schilddrüse beherrscht werden, scharf abzugrenzen und andernteils in der Pathologie der Schilddrüse Unterschiede für den verschiedenen Verlauf und das Hervortreten nur einzelner Symptome des Basedow zu finden.

Von diesen Gesichtspunkten ist die folgende Besprechung und Einteilung geleitet. Unsere Kenntnisse der normalen und pathologischen Anatomie und Physiologie sind für die Schilddrüse viel vorgeschrittener als für alle anderen Drüsen mit innerer Sekretion. Da nun bei Basedow die Schilddrüse in allen Fällen anatomische und chemische Veränderungen zeigt (wir erinnern auch an die greifbare Hypervascularisation des Organs), so sind wir umsomehr berechtigt unsere Kenntnisse der normalen und pathologischen Anatomie und Physiologie der Schilddrüse in erster Linie für die Erklärung der Pathogenese und des Verlaufs des Basedow zu verwerten.

Im folgenden soll dies zunächst geschehen, und es kann daraus ersehen werden, inwieweit die verschiedenen Erscheinungsformen und der verschiedene Verlauf der *Basedow*schen Krankheit aus der uns bis jetzt bekannten Pathologie der Schilddrüse erklärt werden können.

Wir erinnern daran, daß es eine nicht geringe Anzahl typischer Basedowfälle gibt, bei denen auch das Mikroskop in keiner Drüse mit innerer Sekretion eine Veränderung nachweisen läßt, außer in der Schilddrüse. Ferner haben wir eine sehr große Anzahl von typischen Basedowfällen, welche alle Symptome darboten, die wir eventuell auch auf Veränderungen anderer Blutdrüsen zurückführen können, nach der bloßen Schilddrüsenoperation dauernd ausheilen sehen. Damit ist nun aber nicht gesagt, daß in diesen Basedowfällen andere Drüsen mit innerer Sekretion durchaus außer Spiel sind außer z. B. die Thymus, wenn gar kein Thymusgewebe vorhanden ist. Wie schon oben ausgeführt, besteht trotz aller Versuche, sie umzustoßen, die Lehre der Korrelation auch der normalen Drüsen mit innerer Sekretion von *Falta* und *Eppinger* zu Recht. Es kommt eine solche zu stande auch ohne greifbare anatomische Veränderung: einmal durch eine bloße Vermehrung oder Verminderung der Sensibilität nervöser Apparate durch das Sekret der erkrankten Schilddrüse oder durch eine direkte chemische Einwirkung auf das Parenchym der anderen Drüsen, aus der jedoch nur eine vorübergehende, durch unsere derzeitigen Mittel noch nicht wahrnehmbare Funktionsveränderung hervorgeht. Damit ist aber ohneweiters die Erkrankung der Schilddrüse in diesen Fällen als primär anzusehen. Die Fälle, die alle in der Symptomatologie als für die Krankheit typisch aufgeführten Erscheinungen darbieten, bezeichnen wir als typische Basedowfälle. *Th. Kocher* hat den Namen Vollbasedow vorgeschlagen, der im allgemeinen akzeptiert wurde.

Werden auch noch ähnliche oder gleiche Symptome in den Bahnen der visceralen Nerven durch die Reizung anderer Drüsen wie durch diejenige der Schilddrüse bei Basedow erzeugt, so muß offenbar eine Steigerung oder Potenzierung derselben stattfinden und nur insofern, d. h. nach der Schwere könnten wir die Fälle klinisch unterscheiden.

Haben wir bei der Untersuchung eines Basedowkranken nicht alle typischen Symptome der Krankheit gefunden, so haben wir uns zu fragen, welche Umstände können das Bild des Vollbasedow modifizieren? Da zu diesen Umständen auch der verschiedene Verlauf der Krankheit gehört, so

ist eine gemeinsame Besprechung der verschiedenen Formen und des Verlaufs notwendig.

Das Symptomenbild des Morbus Basedowii wird durch folgendes beeinflußt: 1. kommt in Betracht die verschiedene Ätiologie der Krankheit; 2. der verschiedene Beginn (akut, chronisch); 3. der verschiedene Verlauf (Periodizität); 4. der Einfluß der Therapie; 5. endlich die Disposition, die in der Schilddrüse selbst oder außerhalb derselben gelegen sein kann.

Eine genaue Unterscheidung der Abhängigkeit der verschiedenen Symptome der Krankheit von dem einen oder anderen der genannten Momente ist deshalb nicht möglich, weil fast ausnahmslos mehrere miteinander einwirken.

Zuerst ergibt sich ein Unterschied ätiologischer Art, insofern die ursächlichen Einflüsse: nervöse Einflüsse, Übermüdung, Intoxikation, Infektion, das die Krankheit vermittelnde Organ, die Schilddrüse, nicht in gleicher Weise angreifen. Aus der Pathogenese geht hervor, daß eine vermehrte Resorption von Schilddrüsenbläscheninhalt, also insofern eine Hyperthyreose, die erste Bedingung der Krankheit ist. Je nach der Stärke, je nach der Dauer des ätiologischen Momentes, je nachdem sich die ursächlichen Einflüsse wiederholen, ferner je nach dem Zustand der Schilddrüse und anderen Blutdrüsen beim Einsetzen der auslösenden Ursachen, z. B. je nach der Menge und Qualität des in der Schilddrüse vorhandenen Bläscheninhalts (der schon in der Norm, geschweige denn bei vorher veränderter Schilddrüse wechselt), ergibt sich ein in seiner Symptomatologie verschiedenes Krankheitsbild. Die mit der vermehrten Resorption des Schilddrüsenbläscheninhalts Hand in Hand gehende Zellhyperplasie zeigte sich, wie wir sahen, verschieden. Je nachdem durch die auslösenden Momente nur ein Reiz oder auch eine direkte chemotoxische Schädigung der Zellen stattfindet, finden wir eine mehr regelmäßige Hyperplasie und Hypertrophie oder eine unregelmäßige Hyperplasie mit Desquamation mit mehr oder weniger Veränderung von Zellen und Kernen in Form einer Degeneration. Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei neurogener Ursache, die auf dem Wege der Gefäß- und sekretorischen Nerven einwirkt, sich mehr die regelmäßige Zellhyperplasie und -hypertrophie findet, bei chemotoxischer und infektiöser Ursache, die auf dem Blutwege einwirkt, mehr die unregelmäßige Zellhyperplasie mit Desquamation und Degeneration der Zellen und Kerne gefunden wird. In weitaus der Mehrzahl der Fälle sind im weiteren Verlauf beide Veränderungen nebeneinander in den Basedowstrumen zu finden, da ja während des Verlaufes der Krankheit fast immer verschiedene Reize die Drüse treffen.

Nach einem akuten Beginn der Krankheit sowie bei heftig einwirkender Ursache findet sich viel weniger Bläscheninhalt in der Basedowstruma, weil er in größerer Menge und rascher resorbiert wird. Nach einer langsam und leichter einwirkenden Ursache findet sich relativ mehr Bläscheninhalt in der Basedowschilddrüse, denn er wird zwar viel mehr als in der Norm, aber weniger als nach akutem, heftigem Einsetzen der Krankheit re-

sorbiert. In bezug auf die chemische Beschaffenheit des Bläscheninhalts ergibt sich ein Unterschied in der Schwere und dem Verlauf der Erkrankung, je nach der Stärke der Jodierung des vorhandenen Schilddrüseneiweißes. Aus dem Verlauf des Krankheitsprozesses in der Schilddrüse ergeben sich verschiedene Stadien der Krankheit und auch Verschiedenheiten, welche einen gewissen Wechsel im klinischen Bild bedingen. Derselbe soll deshalb hier nochmals geschildert werden.

Ein Vollbasedow kommt zu stande, wenn plötzlich stark jodiertes Schilddrüseneiweiß in reichlicher Menge resorbiert wird, wenn also bei Einsetzen der Krankheit viel Bläscheninhalt mit stark jodiertem Eiweiß vorhanden ist. Ein schwächeres Krankheitsbild kommt zu stande, wenn die Resorption weniger akut stattfindet oder weniger stark jodiertes Eiweiß vorhanden ist. Die Folge dieser Resorption des Bläscheninhalts ist die Vergrößerung der Schilddrüse durch vermehrte Vascularisation und Zellhyperplasie. Nach dieser Initialphase der vermehrten Resorption des Bläscheninhalts und der reaktiven Zellveränderung kann die Krankheit abklingen und die Schilddrüse kann, wenn keine neuen Schädlichkeiten einwirken (leider ist dies selten der Fall, da ihre Funktion nicht ganz ruhiggestellt werden kann), langsam wieder zur Norm zurückkehren, unter Verkleinerung der Drüse, durch Verminderung der Vascularisation und Zurückgehen der Zellhyperplasie und unter erneuter Speicherung von Bläscheninhalt. Viel häufiger geht die initiale Phase in einen protrahierten Verlauf über, und es treten durch neue, wenn auch geringere Ursachen neue Steigerungen ein, bis durch sekundäre Organveränderungen oder interkurrente Krankheiten der Tod erfolgt. Die Krankheit kann sich sehr lange hinziehen. Es kommt aber auch vor, daß die initiale Phase in wenigen Wochen oder Monaten zum letalen Ausgang führt. Bei der Pathogenese wurde ausgeführt, daß das in großer Menge und rasch resorbierte, verstärkte Schilddrüsensekret den Organismus im Sinne einer anaphylaktischen Wirkung schädigt. Bei besonders reichlichem und starkem Sekret kann die Schädigung so stark sein, daß der Tod erfolgt, das ist jedoch selten. Durch die vermehrte Resorption des gespeicherten Schilddrüsensekrets wird aber auch ein neuer Reiz für die Drüsentätigkeit selbst erzeugt (Circulus vitiosus), und das Sekret übt auch einen Reiz auf andere Drüsen mit innerer Sekretion aus. Wenn nun neue Schädlichkeiten (ursächliche Momente), welche schwer zu vermeiden sind, einwirken, so verstehen wir, daß in der Mehrzahl der Fälle die Krankheit eine chronische und meist auch eine progressive ist.

Die Schilddrüse kann nicht aus dem Reaktionsstadium in das normale Stadium mit neuer Speicherung von Bläscheninhalt zurückkehren, bevor neue Schädlichkeiten einwirken. Es treffen deshalb diese neuen Reize die Schilddrüse jetzt in einer anderen Verfassung, als zu Beginn der Krankheit. Hat die Krankheit langsam, wenig intensiv angefangen, so ist nicht aller gespeicherte Bläscheninhalt auf einmal resorbiert worden, es ist noch solcher vorhanden und auch die reaktive epitheliale Hyperplasie ist nicht so stark oder nur stellenweise herdweise vorhanden. Die erneuten Reize zu vermehrter Tätigkeit, welche

die Drüse jetzt treffen, haben im wesentlichen dieselbe Folge wie die ersten, nämlich: eine vermehrte Resorption des noch vorhandenen gespeicherten Bläscheninhalts. Hat die Krankheit aber sehr akut und besonders heftig eingesetzt, so kann aller gespeicherte Bläscheninhalt resorbiert worden sein und die ganze Drüse zeigt die reaktive Veränderung: starke Vergrößerung des Organs durch Hypervascularisation und starke Epithelhyperplasie. Von dem einen zum anderen Stadium können nun selbstverständlich alle Übergänge vorhanden sein, was klinisch verschiedenen Graden der Krankheit entspricht. Ist einmal die ganze Drüse im zweiten Stadium, d. h. in dem der epithelialen Hyperplasie ohne gespeicherten Bläscheninhalt, so ist die Folge erneuter Reize, die auf dem Wege des Circulus vitiosus und durch neue Schädlichkeiten entstehen, eine andere als bei Beginn der Krankheit. Es kann keine vermehrte Resorption g e s p e i c h e r t e n Bläscheninhalts erfolgen, da eine kontinuierliche Resorption des gebildeten Sekrets stattfindet, wohl aber eine weitere Zunahme der Hyperplasie, der Vascularisation, der Größe des Organs. Nun haben wir schon gesehen, daß die einwirkenden Schädlichkeiten, welche das Organ zu vermehrter Sekretion reizen, etwas verschieden auf das Epithel der Drüse wirken, je nachdem nur ein Reiz auf dem Nervenwege oder aber zugleich eine chemotoxische Schädigung der Zellen stattfindet. Im ersten Falle finden wir mehr eine reine Vermehrung und Vergrößerung von Zellen, im zweiten Fall zugleich eine Desquamation und einen Ersatz der Zellen. In weitaus der Mehrzahl der Fälle kommt übrigens beides nebeneinander in einer Basedowstruma vor.

Die Quantität des kontinuierlich resorbierten Sekrets ist angesichts der Parenchymvermehrung eine vermehrte und die Resorption des Sekrets ist angesichts der fehlenden Speicherung eine beschleunigte gegenüber der Norm. Die Qualität des resorbierten Sekrets richtet sich nach dem vorhandenen Material. Circuliert viel Jod im Organismus, so wird reichlich stark jodiertes Sekret resorbiert, circuliert wenig Jod, so wird reichlich wenig jodiertes Sekret resorbiert. Es fehlt die normale quantitative und qualitative Regulation der Resorption. Der Vergleich der klinischen Erscheinungsformen des Basedow und des chemischen und anatomischen Befundes in der Struma legt es nahe, daß aus der etwas verschiedenen chemischen Beschaffenheit des zur Resorption gelangenden Sekrets eine verschiedene Wirkung auf den Organismus resultiert.

Wenn jetzt eine Besserung der Krankheit erfolgt, d. h. wenn es gelingt, erneute Schädlichkeiten fern zu halten, wodurch die Hypervascularisation der Struma abnimmt, so geht auch die Zellhyperplasie zurück und es findet wenigstens teilweise wieder eine Speicherung von Bläscheninhalt statt. Bei Heilung der Krankheit durch partielle Strumektomie z. B. findet im restierenden Drüsenteil eine Rückbildung der Hyperplasie und wieder eine ausgedehnte Speicherung von Bläscheninhalt statt. Die Struma ist also noch im stande zum normalen Speicherungsstadium zurückzukehren. Dies ist jedoch früher oder später nicht mehr immer der Fall, denn wir haben gesehen, daß die Zellen sich erschöpfen und atrophieren können, daß eine Degeneration eintreten kann.

Die Zellen sind aber auch weniger resistenzfähig gegenüber chemotoxischen Schädlichkeiten. So kann es, je nach der Vitalität der Zellen und dem Grad chemotoxischer Schädigungen, zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Degeneration, zu Atrophie kleinerer oder größerer Drüsenpartien kommen (regressive Struma *Ribberts*), was wir als drittes Stadium oder Spätstadium bezeichnen. Diese Degeneration befällt aber nicht alle Teile der Drüse gleichmäßig und schreitet rascher oder langsamer vorwärts, beides je nach der Resistenzfähigkeit der Zellen. In den nicht degenerierten Drüsenpartien kann der Prozeß fortschreiten oder bei Besserung oder Heilung der Krankheit eine Rückkehr zum Speicherungsstadium eintreten, was in den degenerierten Partien nicht mehr der Fall ist.

Nachdem wir so den möglichen Einfluß der wechselnden pathologischen Anatomie und Physiologie der Schilddrüse auf den Verlauf und die verschiedenen Formen der *Basedow*schen Krankheit besprochen haben, erübrigt es noch, den Einfluß der pathologischen Veränderungen, die wir häufig in anderen Drüsen bei Basedow finden, auf die Krankheit zu schildern. Hier sind unsere Kenntnisse, wie schon in den betreffenden Kapiteln erwähnt, noch viel mangelhafter. Es sind nur in einigen Drüsen greifbare, etwas häufigere Veränderungen gefunden worden und wir haben keine sicheren Beweise, daß ihr Auftreten mit dem der *Basedow*schen Krankheit in direkter Beziehung steht. Im Gegenteil müssen wir aus einigen der pathologisch-anatomischen Befunde eher annehmen, daß sie schon vor dem Basedow vorhanden waren. Aus anderen Befunden wiederum müssen wir eher schließen, daß sie erst sekundär auftreten. Wenn auch nicht direkt pathogen, so müssen diese Veränderungen für den Basedow nichtsdestoweniger von Bedeutung sein, da wir ja eine Korrelation mit Sicherheit annehmen müssen. Wir haben im Kapitel „Pathologische Anatomie" jeweils die funktionelle Veränderung, die wir gemäß derjenigen in der Schilddrüse in Anlehnung an unsere physiologischen Kenntnisse über die Korrelation in den anderen Drüsen erwarten würden, angeführt. Es hat sich aber gezeigt, daß sie keineswegs stets der Voraussetzung entsprechen und, da wir sowieso über den genauen Vorgang der Korrelation nicht unterrichtet sind, so ist es besser, sich vorläufig nur an die anatomischen Veränderungen zu halten. So haben wir denn bisher nur für die Thymus Veränderungen gefunden, welche auf eine mit dem Basedow eintretende oder zunehmende Hyperplasie hinweisen, welche auch bei Heilung des Basedow sich zurückzubilden scheint. Physiologisch-pathologisch können wir uns über die veränderte Funktion dieser hyperplastischen Thymus, wie oben ausgeführt, noch nicht äußern. Es sind Symptome von Hyper- und auch von Hypofunktion vorhanden, für die der Ausdruck Dysthymismus durchaus keine Erklärung gibt. Die Thymushyperplasie ist keineswegs immer vorhanden und entspricht nicht dem Grad der Krankheit. Sie findet sich entschieden häufiger bei jüngeren Basedowkranken. Es ist des weiteren hervorzuheben, daß die Veränderung der Thymus nicht nur zum Basedow, sondern noch vielmehr in Beziehung steht zu Veränderungen, die wir in anderen

Drüsen sowohl bei Basedow als auch vielmehr ohne Basedow finden. Es handelt sich um die Nebennierenmarkhypoplasie, den Status lymphaticus, eventuell die Atrophie der Ovarien. Wir finden aber diese Veränderungen auch bei Basedow ohne Thymus. Es würde sich also die Frage so stellen:

1. Welche Bedeutung haben **vorgehende** pathologische Veränderungen anderer Drüsen für die *Basedow*sche Krankheit?

2. Können wir diejenigen Basedowfälle, bei denen **außer** in der Schilddrüse in **anderen** Drüsen pathologische Veränderungen sich finden, von den Basedowfällen, bei denen **nur** die Schilddrüse verändert ist, unterscheiden, und zwar:

a) puncto Symptomatologie,

b) puncto Grad und Verlauf der Krankheit?

Ad 1. Es muß wohl ohneweiters angenommen werden, daß Nebennierenhypoplasie und Status lymphaticus, sowohl ohne als namentlich wenn sie mit Thymushyperplasie vergesellschaftet sind, eine Disposition für die *Basedow*sche Krankheit abgeben, insofern durch die gestörte Korrelation, d. h. das gestörte Gleichgewicht des vegetativen Nervensystems, auch die Schilddrüse für Schädigungen empfindlicher wird und die Krankheit in früherem Alter zum Ausbruch kommt.

Ad 2 *a*. Die Unterscheidung der Basedowfälle je nach der (anatomischen) Mitbeteiligung anderer Drüsen basiert zunächst noch auf dem Vorhandensein einzelner Eigensymptome, deren Specificität für die betreffenden Drüsenveränderungen aber noch nicht für alle erwiesen ist. Es sei auch hier wiederum ausdrücklich hervorgehoben, daß die Möglichkeit der vollständigen Heilung auch dieser Symptome durch die Operation an der Schilddrüse beweist, daß sie bei Basedow durch den Einfluß der Schilddrüse auf die anderen Drüsen entstehen, trotzdem diese Symptome ja für die *Basedow*sche Erkrankung nicht pathognomon sind, sondern sich auch bei anderen Krankheiten finden. Wir nennen von diesen Symptomen: alimentäre Glykosurie, abnorme Pigmentierungen, Knochen- und Gelenkveränderungen, Muskelveränderungen, starke Fettablagerungen, Seltenerwerden und Verschwinden der Menses.

Ad 2 *b*. Nicht nur einigermaßen disponierend, sondern auch erschwerend sind schon vorhandene Veränderungen anderer Drüsen für den Basedow, da sie die allgemeine Widerstandsfähigkeit herabsetzen. Als die Symptome der Krankheit verstärkend müssen wir außerdem die Thymushyperplasie bezeichnen, denn es ist wahrscheinlich, daß sie bestimmte Herzbeschwerden erzeugt, die sich namentlich anfallsweise oder periodisch als Atemnot, Oppression, Beklemmung, Irregularität und Arhythmie der Herzaktion äußern. Jedoch muß dabei nie vergessen werden, wie häufig wir eine Myose des Herzens bei Basedow finden, welche diese Symptome auch bedingen

kann. Ferner findet sich, wenn auch nicht immer, so doch meist, eine stärkere Blutlymphocytose und eine deutlichere Verlangsamung der Gerinnungszeit des Blutes bei den Basedowfällen mit bedeutender Thymushyperplasie.

Was endlich den Verlauf anlangt, so ist ja schon durch die erwähnte geringere Widerstandsfähigkeit und die mögliche Verschlimmerung der Herzsymptome ein schwererer Verlauf der Krankheit nahegelegt. Es muß aber gleich bemerkt werden, daß dies durchaus nicht immer der Fall ist. Es gibt Basedowfälle mit Thymus, Nebennieren, Ovarien etc. Veränderungen, welche nicht schwerer verlaufen als solche ohne (s. unseren geheilten, später sezierten Fall bei *Pettavel*). Auch da wiederum zeigt es sich aufs schönste, daß eben doch die Schilddrüse das Symptomenbild, das wir als Basedow bezeichnen, ganz beherrscht. Es können natürlich auch nach Heilung eines Basedow Veränderungen in anderen Drüsen fortbestehen und damit auch ihre Eigensymptome wie vor dem Basedow, und es kann vorkommen, daß diese nur durch Eingriffe an den anderen Drüsen zu heilen sind. Dann können wir aber füglich verschiedene Krankheiten annehmen und von einem komplizierten Basedow sprechen. In dieser Beziehung werden uns weitere Forschungen vieles lehren, wenn wir auch von den anderen Drüsen genauere anatomisch-physiologische Kenntnisse haben werden.

Aus diesen pathologisch-physiologischen Betrachtungen lassen sich die verschiedenen Formen der *Basedow*schen Krankheit und der verschiedene Verlauf ableiten. Wir können unterscheiden:

1. Vollständige Form der Krankheit, typischer oder Vollbasedow.

I. Florider Basedow im Primärstadium.

Wir verstehen darunter das Stadium, wo der gespeicherte Bläscheninhalt resorbiert wird, sich also noch solcher in der Schilddrüse vorfindet. Je mehr Inhalt sich findet und je jodhaltiger er ist, desto stärker die Symptome. Je akuter und intensiver die auslösende Ursache, desto reichlicher die Resorption, desto stärker die Krankheit.

Wir können also unterscheiden:

a) akuter florider Basedow,

b) protrahierter florider Basedow.

Der erstere ist fast immer progredient und geht ziemlich rasch ins Sekundärstadium über.

Der zweite kann langsam fortschreiten, kann heilen und kann rezidivieren. Den floriden Basedow kann man als Hyperthyreose im engeren Sinne auffassen, nämlich im Sinne der Intoxikation durch vermehrtes (teilweise verstärktes), normales gespeichertes Schilddrüsensekret.

Das klinische Charakteristikum ist das Hervortreten toxischer Symptome und der Wechsel in der Intensität der Krankheit.

Beim akut entstandenen Basedow sind fast auf einmal alle typischen Symptome vorhanden. Sie schwanken dann etwas, nehmen bei Vermeidung jeglicher Schädlichkeit langsam wieder ab, um bei Eintritt neuer Reize wieder zuzunehmen. Wir finden als die Krankheit auslösendes Moment häufiger plötzlich auf das Nervensystem einwirkende Ursachen, wie Schreck, Schmerz u. s. w. Dabei sind Exophthalmus, Tremor, nervöse Erregung, Struma im Vordergrund der Erscheinungen. Seltener sind Intoxikationen oder Infektionen auslösende Momente.

Beim protrahierten Basedow treten die Symptome meist nacheinander auf, u. zw. in etwas verschiedener Reihenfolge. Die Schwankungen sind nicht so groß, doch kann auch hier bei Vermeidung jeglicher Schädlichkeiten einigermaßen ein Abklingen eintreten. Wir finden häufiger Intoxikationen oder Infektionen als auslösende Momente. Im Vordergrund der Symptome und auch zuerst auftretend sind mehr: Müdigkeit, Abmagerung, Hitze, Schweiß, Diarrhöen. Früher oder später sind aber auch hier alle typischen Symptome vorhanden.

Selbstverständlich kommt auch eine Kombination beider Formen vor, sowohl betreffs der Akuität des Beginns als der auslösenden Momente, als des Hervortretens besonderer Symptome: subakuter Basedow.

II. Basedow im Sekundärstadium.

Der gespeicherte Bläscheninhalt ist resorbiert, die Hypervascularisation dauert fort. Es kommt nicht zu neuer Speicherung. Es handelt sich entweder um regelmäßige oder unregelmäßige Zellhyperplasie und Hypertrophie.

Es ist nicht mehr die reine Hyperthyreose. Die akuten toxischen Erscheinungen (Diarrhöen, Abmagerung, starkes Hitzegefühl, starker Schweiß, starke Aufregung) nehmen etwas ab, es sind Symptome da, welche auf die sekundäre Veränderung anderer endokriner Drüsen hinweisen. Die Symptome sind gleichmäßiger vorhanden, weniger wechselnd. Es ist selbstverständlich, daß in einer großen Anzahl von Fällen, namentlich wenn der Beginn ein protrahierter ist oder viel gespeicherter Bläscheninhalt vorhanden war, Teile der Drüse noch im Primär-, andere Teile im Sekundärstadium sich befinden.

III. Basedow im Spätstadium.

In der Mehrzahl der Fälle kommt es nicht zu diesem Stadium, da schon im Primär- oder Sekundärstadium Organveränderungen eintreten, die zum Tode führen. Wir haben bei diesem Stadium zwei Formen zu unterscheiden. Entweder die Krankheit dauert fort unter den oben genannten Bedingungen und Teile der Drüse bleiben im Sekundärstadium und andere werden atrophisch oder aber es tritt Besserung ein, Teile der Drüse kehren zur Norm, resp. zum kolloiden Zustand zurück und andere werden atrophisch. Bei diesen letzteren Fällen kommt es darauf an, wieviel von der Drüse atrophiert. Es ergeben sich hieraus drei Zustände:

1. Ein Spätstadium der Krankheit: ein Teil der Drüse atrophiert, im anderen Teil dauert der Krankheitsprozeß fort.

2. Ein Heilungsstadium: die Drüse ist in der Hauptsache zum kolloiden Normalstadium zurückgekehrt, daneben finden sich einzelne atrophische Drüsenpartien.

3. Ein zweites Heilungsstadium: der größere Teil der Drüse ist atrophiert, ein kleiner Teil ist normal geworden.

Klinisch ist in dem Spätstadium 1 eine Fortdauer der Basedowsymptome zu konstatieren, sie sind weniger intensiv. Dabei ist aber das Befinden der Patienten ein sehr schlechtes, es ist eine gewisse Kachexie vorhanden und Symptome einer Hypothyreose. Es macht den Eindruck, als ob eine normale Funktion der Drüse auch nicht vorübergehend mehr vorhanden wäre.

Dem Spätstadium 2 entspricht klinisch die Heilung der Krankheit. Es dürfte, wenn die Krankheit einigermaßen lange gedauert hat, sich nach der Heilung meist dieses Stadium in der Drüse finden und nicht eine Restitutio ad integrum.

Die Basedowfälle, deren Drüse im Spätstadium 3 sich befindet, sind von den Basedowsymptomen geheilt, zeigen aber Hypothyreoseerscheinungen.

Bei welchen *typischen Basedowfällen* eine *Thymushyperplasie*, *Nebennierenatrophie*, *Atrophie der Ovarien* etc. vorhanden ist, können wir zunächst *nicht mit absoluter Sicherheit sagen*. Die oben genannten speziellen Symptome, welche auf ein direktes oder indirektes Mitwirken anderer Drüsen neben der Schilddrüse hinweisen, können vorhanden sein oder nicht, ohne daß sich das *typische Bild des Basedow* ändert, da sie nicht zu den typischen Symptomen gehören. Sie treten übrigens des öfteren erst im späteren Verlauf der Krankheit auf. Eine Erklärung hierfür können wir aus unseren Kenntnissen der Pathologie der anderen Drüsen noch nicht geben, wohl aber erklärt sich das späte Auftreten dieser Symptome durch die Annahme einer *sekundären* funktionellen Schädigung anderer Drüsen infolge der Funktionsstörung der Schilddrüse. Das häufigere akute Auftreten, der häufig schwerere Verlauf, das häufigere Auftreten bei jüngeren Individuen eines mit Thymus, Status lymphaticus, Nebennierenhypoplasie komplizierten Basedow wurde oben erwähnt, nötigt aber nicht zur Abgrenzung besonderer Formen. So wie unsere Kenntnisse gegenwärtig stehen, begnügen wir uns besser mit der Bezeichnung: typischer oder Vollbasedow *mit* Thymus, *mit* Status lymphaticus, *mit* Nebennierenhypoplasie, *mit* Ovarialatrophie. Dabei ist aber zu bemerken, daß diese Diagnose zunächst noch vielfach nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose ist.

Wenn man den typischen oder Vollbasedow nach der gegebenen Einteilung und den erwähnten Gesichtspunkten betrachtet, *so ist eine ganze Reihe der in der Literatur als atypische Basedowfälle beschriebenen Formen der Krankheit nur als* **verschiedene Stadien** *des typischen oder Vollbasedow gekennzeichnet.*

2. Unvollständige Form der Basedowschen Krankheit oder partieller Basedow.

Zu dieser Form der Krankheit gehören diejenigen Fälle, bei denen entweder bloß einzelne typische Symptome **dauernd** fehlen oder der ganze **Verlauf** überhaupt sich vom typischen Basedow unterscheidet, und endlich die Fälle, die überhaupt nur einzelne Symptome der Krankheit darbieten, deren Ursache aber mit Sicherheit auf die Schilddrüse zurückzuführen ist. Besser erscheint es uns, diese letzteren Fälle nach dem Vorschlage *Kreckes* als Thyreosen vom Basedow abzutrennen oder aber jeweils die betreffenden Krankheitserscheinungen mit dem Zusatz thyreogen oder thyreotoxisch direkt zu nennen, wie: thyreogene Herzneurosen, thyreotoxische Diarrhöen etc.

A. Atypischer Basedow mit dauerndem Fehlen einzelner Symptome.

Hierzu ist zu bemerken, daß es sehr schwer ist, angesichts der meist langen Dauer der Krankheit das Fehlen einzelner Symptome für den ganzen Verlauf der Krankheit sicher festzustellen. Es liegen jedoch genügend gute Beobachtungen vor von Fällen, bei denen während längerer Zeit gewisse, für wesentlich gehaltene Symptome fehlten. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich jedoch wohl nur um ein stärkeres Hervortreten einzelner Symptome und Zurücktreten der anderen. Bei der Feststellung des Fehlens einzelner Symptome sollte womöglich festgestellt werden, ob nach dem akuten Beginn oder nach akuten Exacerbationen und periodischen Verschlimmerungen nicht doch diese Symptome auch vorhanden sind oder gewesen sind.

Es unterliegt ferner keinem Zweifel, daß auch durch die Therapie gewisse Basedowsymptome verschwinden können, z. B. die Abmagerung. Es ist deshalb bei der Beurteilung atypischer Formen auch dies zu berücksichtigen.

Ob wirklich, wie angenommen, die individuelle verschiedene Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems: vagische oder sympathische Hyper- und Hypotonie nach *Falta*, *Eppinger*, *Heß* und *Kostlivy*, für das starke Hervortreten oder Fehlen einzelner Symptome verantwortlich gemacht werden kann, ist nicht sicher festgestellt. Das hingegen ist sicher, daß eine vermehrte einseitige Reizbarkeit bei gesunden Menschen gar nicht selten ist, allerdings viel häufiger im Sinne der Sympathicotonie. Es ist also eine gewisse Disposition oder, wenn man lieber will, ein physiologischer Basedow nicht selten. Diese Disposition kann, wie oben ausgeführt, wesentlich in der Schilddrüse selbst gelegen sein, wo wir zwar in der Norm aus dem verschiedenen quantitativen und qualitativen chemischen Verhalten auf eine den Bedürfnissen angepaßte quantitativ und qualitativ optimale Sekretion schließen dürfen, wo aber gerade wegen des verschiedenen chemisch histologischen Verhaltens, namentlich in Momenten stärkerer In-

anspruchnahme eine vom Optimum abweichende Sekretion möglich ist. Es ist aber auch möglich, daß das starke Hervortreten oder das Fehlen einzelner Symptome des Basedow auf dem verschiedenen Zustande anderer Drüsen mit innerer Sekretion beruht, namentlich wenn dieselben vor der *Basedow*schen Krankheit schon Veränderungen zeigen, indem die Sekrete der einen Drüsen mehr das sympathische, die anderen mehr das autonome Nervensystem beeinflussen. Der Vergleich des pathologisch-anatomischen Befundes mit den klinischen Erscheinungen läßt jedoch bis jetzt eine solche Annahme nicht zu.

Wir verzichten also auf eine Einteilung der Basedowfälle in **sympathicotrope** und **vagotrope**, weil de facto in der Praxis eine klare Abgrenzung bei der nicht möglich ist und bis jetzt weder die pathologisch-anatomischen, noch die experimentellen Untersuchungen, noch die Versuche mit den Extrakten der verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion, mit einer klinischen Einteilung der Basedowfälle in sympathicotrope und vagotrope in Einklang zu bringen sind. Wir halten es deshalb gegenwärtig für richtiger nur aufzuführen, in welcher Weise sich das Hervor- oder Zurücktreten gewisser Symptome erklären läßt und welche pathologisch-anatomischen und klinischen Befunde bis jetzt eine Abgrenzung atypischer Fälle zulassen. In praxi kann zweifellos die Art der Einwirkung der verschiedenen Drüsensubstanzen in Form der Probeverabfolgung (funktionelle Diagnose nach *Th. Kocher*) gerade für die Diagnose und Therapie atypischer Fälle von großem Nutzen sein.

Von den Symptomen des Vollbasedow, welche fehlen können, sind zu nennen vor allem der Exophthalmus. Die Fälle ohne Protrusio bulbi berechnen sich aus dem in der Literatur Bekannten auf mindestens 20—25%. Wir haben jedoch gerade in diesen Fällen meist keine genauen Angaben über die Lidsymptome. Fälle, bei denen Exophthalmus und Lidsymptome dauernd fehlen, sind selten. Sicher ist, daß der Exophthalmus am stärksten ist in akuten, mit großer Intensität einsetzenden Fällen vorwiegend neurogener Natur. Bei langsam beginnenden dagegen ist er seltener, zeigt sich oft erst spät nach Exacerbationen. Hierbei ist die Protrusio bulbi meist wechselnd, d. h. sie geht nach dem akuten Schub wieder zurück. In den Initialstadien des langsam beginnenden oder bei akuter, aber nicht hochgradiger Krankheit sind meist nur Lidsymptome vorhanden. Wir können also sagen, daß der Exophthalmus nur durch eine rasche reichliche Resorption von Schilddrüsensekret, also durch eine intensive plötzliche Reizung des sympathischen Nervensystems zu stande kommt. Ob das Fehlen des Exophthalmus, wie *Rautmann* glaubt, darauf beruht, daß infolge der Hypofunktion des Nebennierenmarks keine Reizung des sympathischen Nervensystems eintritt, ist nicht anzunehmen, da wir Fälle mit starker Nebennierenmarkhypoplasie mit sehr starkem Exophthalmus gesehen haben.

Diesen Fällen von fehlendem Exophthalmus werden Fälle gegenübergestellt, bei denen gerade der Exophthalmus im Vordergrund steht und die anderen Symptome zurücktreten und zum Teil fehlen. Das letztere ist sehr selten der Fall, namentlich das Fehlen der Tachykardie. Es ist ein Irrtum, die Fälle mit besonderem Hervortreten oder Persistieren der Augensymptome als atypische Fälle zu bezeichnen. In sozusagen allen diesen Fällen wurde wenigstens zeitweise das deutliche Bestehen der übrigen Symptome konstatiert. Die Fälle sind so zu deuten, daß es sich entweder um einen oder um wiederholte ganz akute Schübe der Krankheit gehandelt hat, die vom Kranken gar nicht immer bemerkt worden sind oder aber meist als andere akute Krankheit gedeutet werden. Nach dem akuten Schub geht die Drüse aus dem Reaktionsstadium wieder zurück, es bleiben nur Andeutungen von Symptomen, aber der Exophthalmus, der überhaupt bei ganz akutem Auftreten sehr schwer und sehr langsam und meist nicht ganz zurückgeht, bleibt bestehen. Es kann bei einem ganz akuten Anfall oder wiederholten akuten Schüben, wie wir in der Histologie gezeigt haben, eine teilweise Schädigung des Drüsenepithels stattfinden (Atrophie), und wir können dann Fälle vor uns haben, die zunächst sehr schwer zu deuten sind, bei denen Exophthalmus besteht, hie und da geringe andere Basedowsymptome, daneben leichte Symptome von Hypothyreoidismus (Spätstadium III, 1). Es ist hervorzuheben, daß gerade in diesen Fällen einseitiger Exophthalmus hie und da beobachtet wird.

Jedenfalls ist in weitaus der Mehrzahl der Fälle von fehlenden oder besonders in Erscheinung tretenden Exophthalmus nicht ein „d'emblée" atypischer Basedow anzunehmen, sondern die Ursache in dem Verlauf der Krankheit zu suchen. Dies gilt nicht nur für den Exophthalmus, sondern auch für andere Symptome der Krankheit. Besonders zu erwähnen ist, daß die Fälle von fehlender Tachykardie und fehlender Struma, welche sehr selten sind, zu den letztgenannten Fällen gehören, d. h. es sind abgelaufene *Basedow*sche Erkrankungen, bei denen die Schilddrüse aber nicht normal funktioniert, sie gehören zu den Fällen III, 1: Basedow im Spätstadium mit vorgeschrittener Atrophie der Drüse.

Von anderen Basedowsymptomen fehlen hie und da die Verdauungsstörungen, Abmagerung, Schweiß, Haarausfall, trophische Symptome. Eine sichere Erklärung für das Fehlen dieser Symptome können wir zur Stunde nicht geben, diese Fälle sind von den typischen Basedowfällen nicht abzutrennen.

B. Atypischer Basedow

sensu strictiori, bei dem sich nicht nur die einzelnen Symptome, sondern die ganze Symptomatologie und der Verlauf vom typischen Basedow unterscheiden.

1. Atypischer Basedow, bei dem die **nervösen** Symptome im Vordergrund stehen, die eigentlichen Basedowsymptome etwas zurücktreten,

der langsam und gutartig verläuft, jedoch schwer ausheilt. Hierher gehört die Mehrzahl der Fälle, die bezeichnet werden als psychisch-vasomotorische Neurose (*Buschan*), forme fruste (*Charcot, Pierre Marie*), Basedowoid (*Stern*). Diese Fälle gehören alle der famille névropathique *Charcots* an, sie sind, und das ist sehr wichtig, seltener als angenommen wurde. *Sattler* hebt mit Recht hervor, daß diese Fälle in den Ländern häufiger sind, wo Neurasthenie und Hysterie häufig ist. Die beste Auffassung dieser Fälle ist die, daß es sich um Basedow handelt, der aber, weil er neuropathisch belastete oder gewordene Individuen betrifft, sich vom typischen Basedow unterscheidet.

Es ist deshalb von besonderer Wichtigkeit zu konstatieren, daß in diesen Fällen vor der *Basedow*schen Krankheit Nervosität vorhanden ist. Daß Nervosität und neuropathische Veranlagung überhaupt in der Mehrzahl der Basedowfälle vorhanden sind, ist durchaus nicht richtig. Daß neuropathische Veranlagung also nicht die Ursache des Basedow sein kann, geht aus den Angaben vieler schwerer Basedowfälle hervor, daß sie vor der Erkrankung keine Spur von Nervosität besaßen, wenn auch während der Krankheit noch so große Reizbarkeit, Erregtheit und Ruhelosigkeit besteht. Der beste Beweis von der Richtigkeit der Aussagen dieser Patienten und ihrer Angehörigen ist das Verschwinden jeglicher Nervosität nach Heilung des Basedow, wie wir es bei zahlreichen geheilten Fällen konstatieren konnten. Dies ist bei dem Basedow Neuropathischer nicht der Fall. Sehr bemerkenswert ist es auch, daß gerade die neuropathischen Basedowkranken und namentlich ihre Angehörigen gar nicht über die Nervosität klagen, während beim Basedow nicht neuropathischer Individuen dies oft die Hauptklage der Umgebung der Patienten und auch der Patienten selbst ist.

Wichtig für die Erkenntnis dieser Fälle ist, daß die Symptome des Basedow nicht so ausgesprochen sind: Exophthalmus ist selten, öfters sind von Haus aus große Augen vorhanden, Lidsymptome fehlen dagegen selten. Möbiussymptom ist häufiger als beim Basedow nicht Neuropathischer. Die Struma ist selten groß, vasculare Symptome oft nur vorübergehend bei Erregung und Anstrengung vorhanden. Herzklopfen, Hitze, Schweiß, Verdauungsstörungen, Tremor, psychische Symptome sind im Vordergrund, meist periodisch stark. Trophische Erscheinungen selten.

Neben dem langsamen Beginn ist zu bemerken, daß diese Fälle mehr Individuen im mittleren Alter betreffen, daß sekundäre Organerkrankungen selten sind.

Pathologisch-anatomisch finden sich die sub 5 in dem betreffenden Kapitel aufgeführten Basedowstrumen.

Ätiologisch ist noch zu bemerken, daß wir hier neben den neurogenen Ursachen auch toxische, u. zw. oft chronische Ursachen finden, wie Alkohol- und Nicotinmißbrauch.

Es geht aus dem Gesagten hervor, daß eine vollständige Abtrennung vom Basedow nicht angeht. Das Moment der vermehrten

Resorption aus der Schilddrüse ist auch hier vorhanden. Es ist möglich, daß der ganze Unterschied vom typischen Basedow bloß darauf beruht, daß neuropathische Individuen sich den ursächlichen Schädigungen der *Basedow*schen Krankheit weniger aussetzen und bei Eintritt der Krankheit der internen Therapie sehr zugänglich sind. Wir wollen puncto Therapie vorgreifend erwähnen, daß hier die Operation an der Schilddrüse zwar die Hyperthyreosesymptome heilen kann, daß aber die Kranken danach Neuropathen bleiben und nicht geheilt sind.

2. Atypischer Basedow, bei dem das Atypische in der Symptomatologie und im Verlauf durch Miterkrankung anderer Drüsen mit innerer Sekretion bedingt ist.

Über den sekundären Einfluß der *Basedow*schen Krankheit auf die anderen endokrinen Drüsen wurde oben gesprochen. Ferner wurde auf die Symptome aufmerksam gemacht, die auf den pathologischen Einfluß anderer Drüsen zu beziehen sind. Es wurde auch schon gesagt, daß Erkrankungen endokriner Drüsen vor der *Basedow*schen Krankheit auf die Symptomatologie und den Verlauf der letzteren Einfluß haben können. Daß diese Wirkung der übrigen endokrinen Drüsen in verschiedener Weise zu stande kommen kann, braucht kaum hervorgehoben zu werden. Es kann sich entweder um eine von der chemischen Wirkung des vermehrten Schilddrüsensekrets direkt abhängige Funktionsveränderung anderer Drüsen handeln oder um eine vermehrte Sensibilisierung des von beiden Drüsen abhängigen vegetativen Nervensystems oder endlich um eine unmittelbare Wirkung des Sekretes anderer selbständig erkrankter Drüsen. Nur die letztere Wirkung gehört hierher.

Es sind also hier nur diejenigen Fälle zu nennen, bei denen die direkten Symptome anderer Drüsenerkrankungen das Basedowbild komplizieren, eventuell larvieren. Es würde zu weit führen, alle die hierher gehörenden Symptomenkomplexe zu besprechen. In der Literatur sind diese Fälle meist als Kombinationen von Basedow mit anderen Krankheiten angeführt, allerdings ist vielfach auf eine engere Beziehung hingewiesen. Diese Beziehungen gehen aus dem im Kapitel pathologische Anatomie Gesagten deutlich hervor. Die jetzt noch bestehende Schwierigkeit ist nur die, daß nicht mit Sicherheit festzustellen ist, ob die Veränderungen der anderen endokrinen Drüsen primär oder nur sekundär sind. Klinisch läßt sich dies gewiß auch nicht immer, aber doch häufiger als anatomisch feststellen. Es sind eigentlich nur diejenigen Fälle zu den atypischen Basedowfällen zuzurechnen, bei denen primär vor dem Basedow eine Erkrankung anderer Drüsen anzunehmen ist.

Wir geben hier nur eine Aufzählung dieser Krankheiten und Krankheitssymptome:

a) Tetanische Erscheinungen bis zu ausgesprochener Tetanie können sowohl vor als während des Basedow vorhanden sein. Diese sowie Brüchigkeit von Zähnen und Nägeln, osteomalacische Erscheinungen an den Knochen, Myasthenie (*Chvostek*), anfallsweise Schmerzen, namentlich mit tonischen Spasmen kombiniert, sprechen für eine Erkrankung der Epithelkörper.

Hier wäre noch zu erwähnen die starke mechanische Übererregbarkeit der Vasomotoren (*Hoskins* und *Wheelon*) und das hie und da beobachtete Facialisphänomen *Chvosteks*.

Wir erwähnen hier besonders einen auf der chirurgischen Klinik in Bern beobachteten Fall von Kombinationen von Basedow mit Tetanie, bei dem bei Besserung des Basedow die Tetanie stärker wurde und umgekehrt.

b) Starke Pigmentierungen bis zu *Addison*scher Bronzefarbe kommen bei Basedow selten vor. Hervorgehoben wird auch stets, daß zum Unterschied von *Addison* bei den Pigmentierungen bei Basedow die Schleimhäute fast ausnahmslos freibleiben. Jedoch sind lokalisierte Pigmentierungen der Haut bei Basedow (s. bei der Besprechung der Symptome) sehr häufig. Ihre Zugehörigkeit zum typischen Symptomenkomplex ergibt sich nicht nur aus der Häufigkeit, sondern namentlich aus der vielfach beobachteten Verschlimmerung und Besserung sowie Heilung der Pigmentierungen proportional mit den übrigen typischen Basedowsymptomen, z. B. nach der Schilddrüsenoperation. Der anatomische Befund einer Nebennierenhypoplasie bei Basedow stimmt mit der angenommenen Ätiologie der Pigmentierungen schön überein. Da wir jedoch diese Hypoplasie als congenital ansehen müssen, so müssen wir den Schluß ziehen, daß erst der Basedow, resp. die Hyperfunktion der Schilddrüse die vorher latenten Symptome manifest macht. Die meisten dieser Fälle gehören also zum typischen Basedow. Dagegen gibt es Fälle, bei denen **vor** Auftreten des Basedow deutliche und ausgedehnte Pigmentanomalien vorhanden sind. Kombiniert sich damit allgemeines Schwächegefühl (Muskelschwäche), Appetitlosigkeit mit namentlich periodischen Herzbeschwerden, die meist als akute Herzschwächen bezeichnet werden (Asthenie der Herzmuskulatur durch Insuffizienz der Nebennierenrinde), Erschwerung der Atmung mit niedrigem Blutdruck und Verminderung des Blutzuckers, so würde man an eine vorgängige Erkrankung der Nebennieren denken können. Kommen dazu mehr oder weniger Basedowsymptome, so ist die Unterscheidung der letzteren von den ersteren nicht so leicht zu machen. In dieser Weise kann es also zu einem Basedow kommen, der durch die offenbar vorhergehende Nebennierenerkrankung im Sinne einer Funktionsverminderung sich atypisch entwickeln kann. Es bleibt sich dies gleich, auch wenn der gegenseitige Einfluß von Nebennieren und Thyreoidea nicht ein direkter ist, sondern nur auf dem Wege der Sensibilisierung des Sympathicus erfolgt. Es bleibt dabei auffällig, daß in der Mehrzahl der Fälle die Symptome der Nebennierenhypofunktion erst mit dem Basedow manifest werden und nur in seltenen Fällen schon vorher bestehen. Wir haben schon oben auf die Wahrscheinlichkeit einer Kompensation hingewiesen. *Christofeletti* führt die Osteomalacie auf Insuffizienz des chromaffinen Systems zurück.

c) Es gibt Fälle von Basedow, welche einen eigentümlichen, watschelnden Gang darbieten, ähnlich, aber viel geringgradiger als bei einer Luxatio coxae congenita duplex. Bei diesen Basedowkranken finden wir regelmäßig überstreckbare Gelenke. Der Gang beruht zum Teil auf der vermehrten Beweglich-

keit der Hüftgelenke, aber häufiger auf Muskelschwäche, die sich öfters dabei findet. Inwieweit diese Veränderungen vor dem Eintreten des Basedow vorhanden gewesen sind, ist nicht leicht festzustellen, da die Patienten meist nichts Genaues darüber wissen. Es soll hier nur erwähnt werden, daß es möglich ist, diese Symptome in Beziehung zu bringen mit Veränderungen der Thymus im Sinne einer verminderten Funktion derselben. Ähnlich könnten auch osteomalacische oder rachitische Knochenveränderungen gedeutet werden. Ein vermehrtes Knochenwachstum, das zwar von *Holmgren* und *Eppinger* mit vollem Recht als Schilddrüsensymptom angesprochen wird, kann auch, wenn vor dem Basedow vorhanden, auf eine Thymuserkrankung hinweisen. Dasselbe gilt von der Myasthenie, u. zw. hauptsächlich von den Basedowfällen, bei denen es sich um Myasthenia gravis handelt, bei der neben der raschen Ermüdbarkeit der willkürlichen Muskeln eine Ophthalmoplegia externa totalis oder partialis, Störungen der Sprache und des Schluckens, Steigerung des Blutzuckergehaltes, Schmerzen in den Muskeln vorhanden sind (*Stern*[177], *Claude*[178]). Ganz besonders als atypische Basedowfälle sind diejenigen anzusehen, bei denen nur einige Basedowsymptome, wie Herzbeschwerden, nervöse Reizsymptome, Blutlymphocytose, neben der Myasthenia vorhanden sind, bei nachweisbarer Thymus. Auch hier finden sich abnorme Pigmentierungen und Tetaniesymptome. Gerade in diesen Fällen dürfte die Thymektomie weiteres Licht bringen und ihre Abgrenzung vom Basedow ermöglichen.

d) Gehören hierher Fälle von Lymphatismus, zu dem nur einige Basedowsymptome kommen. Als Symptome des Lymphatismus bezeichnet *Benfey*[179]: Hypertrophie der Lymphdrüsen, namentlich der Hals- und Nackendrüsen, dünne, schlaffe Haut, dünnes Haar, Körperlänge über der Norm, Gewicht unternormal, Blässe, Appetitlosigkeit, schlechter Schlaf, Neigung zu Erbrechen, Vermehrung der Blutlymphocytose.

e) Die Fälle von Status thymolymphaticus, zu dessen Symptomen mehr oder weniger Basedowsymptome hinzutreten. Abgesehen von der Feststellung der Thymus, der Hyperplasie der Lymphdrüsen, der Milz, der Hyperplasie der lymphatischen Apparate der Schleimhäute, kennen wir wenige Symptome des Status thymolymphaticus: Abnorme Größe oder Kleinheit, Mangel an Behaarung, gering entwickelte Genitalien, Omegaform der Epiglottis, abnorme Enge der Aorta (*Röntgen*). *Imhofer* bezeichnet als charakteristisch die Überstreckbarkeit der Fingergelenke und auch größerer Gelenke, wir erinnern an diese letzteren Symptome bei Basedow, die wir besonders hervorgehoben haben. Hierher gehören wohl auch Fälle, wie sie *Govers* und *Bauer* beschrieben haben: Vergrößerte Lymphdrüsen und Mandeln, perkutierbare Thymus, Hypererextension der Fingergelenke mit geringen Basedowsymptomen. Auch wir konnten solche Fälle beobachten, u. zw. in Familien, in denen auch typischer Basedow vorkam. Für die Diagnose Lymphatismus und Status thymolymphaticus ist die Anamnese auch von Wert: Fälle von plötzlichem Tod nach geringfügiger Ur-

sache in der Familie. Wir möchten hier noch ganz besonders darauf aufmerksam machen, daß gerade beim typischen Basedow, wenn kombiniert mit Status lymphaticus und thymolymphaticus, gerade die für diese charakteristischen klinischen Symptome nicht vorhanden sind oder in den Hintergrund treten.

f) Das starke Längenwachstum der Knochen mit beschleunigtem Epiphysenschluß, das wir bei Basedow hie und da finden und das *Holmgren* als Zeichen einer Basedowdisposition ansah, könnte auch in Verbindung gebracht werden mit einer funktionellen Veränderung der Hypophyse. Es sind auch sichere Fälle von Akromegalie, mit Basedow kombiniert, beschrieben worden. Der *Basedow*schen Krankheit vorausgehend ist nicht selten starke Fettleibigkeit angegeben. Ebenso findet sich hie und da eine Atrophie der Genitalien (Hypogenitalismus). Nicht selten wird eine Sklerodermie mit Basedowsymptomen kombiniert gefunden (s. u.). Während vermehrtes Knochenwachstum sich nicht so selten beim typischen Basedow findet, sind die letzteren Symptome, die von einer verminderten Funktion der Hypophyse herrühren können, meist schon vor Beginn des Basedow beobachtet worden und die dazutretende *Basedow*sche Krankheit ist nicht eine typische.

g) Bei der pathologischen Anatomie wurde auf die relativ häufigen Befunde von Ovarialatrophie bei Basedow aufmerksam gemacht. Bei der Pathogenese wurden die physiologischen Funktionsveränderungen der Ovarien, als da sind: Pubertät, Gravidität, Puerperium, Lactation und Klimakterium, sowie pathologische Momente, welche die Funktion der Ovarien beeinträchtigen, als auslösende Momente für die *Basedow*sche Krankheit genannt. Wie *Frankl* mit vollem Recht sagt, beruht aber der Morbus Basedowii nicht direkt auf diesen physiologischen oder pathologischen Ovarialschädigungen, sondern diese lösen nur den Basedow aus, indem sie die Schilddrüse für die den Basedow erzeugende Funktionsveränderung disponieren. Die zum Basedow gehörende Hypovarie, die bis zur Ovarialatrophie gehen kann, ist sekundär ein Symptom der Krankheit, bedingt durch die Hypersekretion der Schilddrüse. Nun gibt es aber eine Anzahl von Symptomen beim Basedow, die wir als Eigensymptome, hervorgerufen durch die Ovarialatrophie, ansehen können: neben der Abnahme oder dem Aufhören der Menses das verstärkte Längenwachstum der Knochen, mit langem Offenbleiben der Epiphysen und osteomalacische Erscheinungen. Ferner hat das innere Sekret des Ovariums einen hemmenden Einfluß auf den Sympathicus, durch dessen Wegfall die Reize den Sympathicus stärker treffen, d. h. der Sympathicus eine vermehrte Sensibilität erlangt. Es können dadurch unter Umständen Symptome wie leichte Tachykardie, vasomotorische Störungen, Schweiße, Adrenalinglykosurie eintreten. Ein Basedow tritt aber nur ein, wenn zugleich die Schilddrüse zur Hypersekretion disponiert ist. Von einem ovariogenen Basedow ist also nicht die Rede, sondern wir können höchstens von einer atypischen, unvollständigen Krankheit sprechen. Besser wäre es den Namen Basedow hier ganz wegzulassen. Jedoch soll noch-

mals hervorgehoben werden, daß physiologische und pathologische Hypovarie bei disponierter Schilddrüse Basedow auslösen kann und daß der Wegfall des hemmenden Einflusses des Ovarialsekrets auf den Sympathicus Sympathicussymptome bei Basedow steigern kann.

h) Über die Kombination von Basedow mit Diabetes wurde schon bei der Symptomatologie gesprochen. Wie erwähnt, verlaufen diese Fälle gewöhnlich schwerer, aber der Basedow ist dadurch nicht atypisch. Auch das Vorkommen beider Krankheiten allein bei verschiedenen Familienmitgliedern wurde erwähnt. Hierher gehören nur Fälle, bei denen zu Pankreaserkrankungen Basedowsymptome hinzutreten. *Cohn* und *Peiser*[180] fanden bei Fällen von Pancreatitis acuta, haemorrhagica und purulenta, ferner auch bei Pancreatitis chronica Basedowsymptome, namentlich Tremor und Augensymptome, auch Tachykardie und vermehrte Blutlymphocytose.

i) Hierher gehören endlich noch die sehr seltenen Fälle, bei denen Symptome von Hypothyreoidismus oder Myxödem vorhanden sind vor dem Basedow. Es handelt sich fast nur um Inhaber von Strumen. Auch hier ist der Basedowsymptomenkomplex entweder von vornherein atypisch oder wenigstens in seinem Verlauf atypisch, d. h. es ist Regel, daß die Basedowsymptome nicht lange andauern, daß gewisse Myxödemsymptome bestehen bleiben und, nach Abklingen der Basedowsymptome, die übrigen Erscheinungen des Hypothyreoidismus sich wieder einstellen. Diese Fälle sind Jodbasedowfälle, d. h. die Basedowsymptome treten nach Jodbehandlung der vorhandenen Struma auf. Die durch uns genauer studierte Wirkung des Jods auf die Kolloidretensionsstruma, welche ja sehr oft mit Hypothyreoidismus einhergeht, erklärt dies scheinbar paradoxe Vorkommen von Hypo- und Hyperthyreoidismus bei demselben Individuum. Wir erinnern hier ferner noch daran, daß, wie oben ausgeführt, im Spätstadium des Basedow auch Symptome von Hyperthyreose bestehen können.

k) An die Fälle, bei denen sich Hypothyreosesymptome bei Basedow finden, müssen wir noch die Besprechung eines Krankheitsbildes anschließen, das wir mit dem Namen Sklerodermie bezeichnen. *Marinesco* und *Goldstein*[181] konnten aus der Literatur 36 Fälle zusammenstellen von Kombination von Basedow mit Sklerodermie. Sie fügen einen neuen Fall hinzu. Dieselben Autoren haben auch 36 Fälle von Sklerodermie mit Atrophie der Schilddrüse gefunden. Wir haben 2 solche Fälle behandelt. In sehr zahlreichen anderen Fällen von Sklerodermie ist mit Schilddrüsentherapie ein gutes bis sehr gutes Resultat erzielt worden. Unter den zahlreichen mehr oder weniger begründeten Theorien über die Pathogenese der Sklerodermie ist diejenige, welche einen thyreogenen Ursprung der Krankheit annimmt, die bestbegründete und meist vertretene. Es unterliegt nun keinem Zweifel, daß weitaus die Mehrzahl der Basedowfälle, welche sich mit Sklerodermie kombinieren, atypische sind. Das heißt, einesteils handelt es sich um Fälle im Spätstadium oder vielmehr um Fälle von Sklerodermie nach Basedow, oder aber um Fälle von primärer Sklerodermie, zu der einige

Basedowsymptome hinzutreten. Auch die Fälle von Sklerodermie ohne Basedow, mit atrophischer Schilddrüse bieten nicht das typische Bild der Hypo- oder Athyreose dar. Bei der Symptomatologie ist hervorgehoben worden, daß sklerodermieähnliche Verdickungen der Haut, namentlich an den Unterschenkeln, bei Basedow durchaus nicht selten sind. Es ist auch ganz richtig, wenn *Gauthier* sagt, daß die Verdickung der Unterhaut bei der Cachexia thyreopriva nicht derjenigen bei Basedow entspreche. Die erstere ist niemals so fest wie bei Sklerodermie, d. h. wir finden eben bei typischem Myxödem keine Sklerodermie. Die Fälle von Sklerodermie mit kleiner Schilddrüse bieten, wie schon oben gesagt, nicht die typischen Symptome der Cachexia thyreopriva dar. *Migliacci* nimmt deshalb an, daß die Schilddrüse bei Sklerodermie nicht immer in demselben Funktionszustand sich befindet. *Marinesco* und *Goldstein* führen die Sklerodermieerscheinungen nur auf die Reizung des sympathischen, vegetativen Systems zurück und erklären dadurch ihr Auftreten bei verschiedenen Funktionsstörungen der Schilddrüse. Wir glauben, gestützt auch auf die verschiedene Einwirkung verschiedener chemischer Komponenten der Schilddrüse auf die Sklerodermie, am ehesten an einen partiellen Ausfall der Schilddrüsenfunktion, wie er auch im Verlaufe des Basedow gemäß unseren histologisch-chemischen Untersuchungen wohl vorkommen kann. Man vergleiche auch den Fall von *Ziegel*[182] von Kombination von Basedow mit Sklerodermie und Lues, wobei wohl auch die Jodbehandlung eine Rolle spielt.

Am Schlusse der Besprechung dieser atypischen Basedowformen muß noch darauf aufmerksam gemacht werden, daß es auch beim Myxödem, resp. bei der Hypothyreose atypische Formen gibt. Es sind dies meist Fälle beginnender Hypothyreose, deren Symptome denjenigen des leichten Hyperthyreoidismus sehr ähnlich sehen, besonders wenn sie behandelt worden sind und namentlich, wie das so oft geschieht, mit zu großen Dosen von Thyreoideapräparaten. Hier gibt die Blutuntersuchung und die Veränderung des Blutbildes nach der Behandlung den besten Aufschluß. Wir verweisen auf das betreffende Kapitel.

3. Atypische Basedowfälle, bei denen nur einzelne Symptome der Krankheit vorhanden sind, deren Ursache mit Sicherheit auf die Schilddrüse zurückzuführen ist.

Thyreosen im engeren Sinne.

Eppinger verlangt wohl mit Recht für diese Fälle den Nachweis von Hypervascularisationserscheinungen an der Schilddrüse. Es ist jedoch zu erwähnen, daß dieselben nur zeitweise nachweislich sein können und deshalb wiederholt darnach gesucht werden muß. Von wesentlicher diagnostischer Bedeutung ist für diese Fälle die Wirkung von Schilddrüsensubstanzen auf die Symptome und auf das Blut dieser Kranken, d. h. auf die prozentuale Zusammensetzung der Leukocyten. Umgekehrt muß bei diesen Krankheitsfällen anamnestisch geforscht werden, ob nicht eine Be-

handlung mit Schilddrüsensubstanzen oder mit Jod den Erscheinungen vorausgegangen ist. Eine solche Behandlung ist, wie schon bei der Pathogenese des Basedow überhaupt ausgeführt, keineswegs nur wegen bestehendem Kropf zu vermuten.

Es gehören hierher:

1. Die Fälle des thyreotoxischen Kropfherzens. Wir verweisen diesbezüglich auf die Besprechung aller verschiedenen Formen von Kropfherzen im Kapitel „Kropf" dieses Handbuchs.

Mit diesem Krankheitsbegriff ist der klinische Nachweis einer Struma verbunden. Nun gibt es aber eine Anzahl von Fällen mit thyreotoxischen Herzsymptomen, bei denen wenigstens klinisch eine Struma nicht nachweislich ist und auch nicht immer Hypervascularisationserscheinungen an der Schilddrüse. Wir fassen diese Fälle am besten zusammen unter dem Namen

2. thyreogene Herzneurosen.

Die Symptomatologie dieser Fälle ist dieselbe, wie bei den Fällen mit klinisch nachweisbarem Kropf. Es handelt sich meist um kräftige Individuen, ebenso häufig männlichen als weiblichen Geschlechts, am häufigsten im Alter von 18 bis 35 Jahren. Sehr bemerkenswert ist, daß in der Familie dieser Kranken sich neben nervösen Erkrankungen auch schilddrüsenkranke Familienmitglieder nicht selten finden. Im Vordergrund stehen Herzsymptome: Tachykardie mit und ohne Herzklopfen. Beides ist durchaus nicht fortwährend vorhanden, aber bei jeglicher Anstrengung und Aufregung. Meist macht, im Gegensatz zum typischen Basedow, die Tachykardie ein subjektives unangenehmes Gefühl auch ohne direktes Herzklopfen. Objektiv ist am Herzen nicht immer eine konstante Hypertrophie nachzuweisen, häufig jedoch nach Anstrengung. Die Herztöne sind laut abklappend, der Spitzenstoß stark. Der Puls kann in der Regel normal sein und trotzdem bei Anstrengung (u. zw. oft unbedeutender) auf 150—180 steigen, der Herzmuskel bleibt dabei durchaus leistungsfähig. Mit der Tachykardie treten häufig Erregung, leichte Ermüdbarkeit, Rötung des Gesichts, überhaupt vasomotorische Erscheinungen und Schweiß auf. Andere Symptome sind seltener. Selbstverständlich können auch hier weitere Basedowsymptome auftreten. Es handelt sich dann um Übergänge zum typischen protrahierten Basedow. Dann zeigt sich aber auch immer eine Anschwellung der Schilddrüse und eine Hypervascularisation. Puncto Diagnose und mutmaßliche genauere Pathogenese dieser Fälle verweisen wir auf die Einleitung zu diesem Kapitel.

3. Von den Herzneurosen ist wahrscheinlich abzutrennen eine thyreogene Vasomotorenneurose (vgl. die Fälle von *Alquier*), bei der die Herzsymptome zurücktreten und hauptsächlich geklagt wird über Wechsel von Hitze und Kälte, Schweiß und Trockenheit, Schwindel, Kopfschmerz, psychische Erregung oder Depression. Auch hier stützt sich die Diagnose auf das Verhalten der Schilddrüse, auf die Einwirkung von Schilddrüsenpräparaten, auf die Symptome und aufs Blut und auf vorhandene Lymphocytose überhaupt. Auch

hier kann eine Reihe anderer Basedowsymptome, welche nur vorübergehend eintreten, die Diagnose bekräftigen: wie Lidsymptome, unvermittelte Diarrhöen etc.

4. Thyreotoxische Diarrhöen.

Als solche wurde in letzter Zeit eine Anzahl Fälle von *Curshmann*[183] und *Wilms* beschrieben, bei denen die Heilung nach partieller Strumektomie den Beweis für die thyreogene Natur der Krankheit erbrachte. Es fanden sich klinisch nachweisbare Vergrößerung der Schilddrüse, Lymphcytose des Blutes, Loewisymptom, hie und da auch andere Basedowsymptome.

5. Thyreogene Gastralgien.

Es gibt Fälle mit im Vordergrund stehenden Magensymptomen in Form von Gastralgien, meist kombiniert mit subjektiven Herzbeschwerden, Schweiß, Hitze, hie und da auch Diarrhöen, Blutlymphocytose. *Alquier*[184], *Maranon*, *Caro*[185], *Kaufmann* haben diese Fälle als Formen des Hyperthyreoidismus beschrieben. *Maranon* fand in diesen Fällen Hyperacidität, Hyperchlorhydrie und Hypersekretion, *Caro* fand Achylie in einigen Fällen, Hyperacidität in anderen. Auch hier brachte die Heilung nach partieller Strumektomie den Beweis der thyreogenen Natur des Leidens sowie auch die Heilung der Magensymptome, zugleich mit den anderen Basedowsymptomen durch interne Therapie (Antithyreoidin).

Selbstverständlich gibt es auch Kombinationen aller dieser Formen von Thyreosen. Trotzdem sind sie vom eigentlichen typischen Basedow zu trennen. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist das, daß der Prozeß bei diesen Thyreosen oder atypischen Basedowfällen kein progressiver ist. Es handelt sich mehr um Krankheitsschübe, die immer mehr oder weniger wieder ablaufen, während bei dem typischen Basedow zwar auch ein Wechsel in der Intensität und Remissionen wenigstens im Primärstadium vorkommen, die Krankheit aber, wenn sie nicht ausheilt, progressiv ist. In der Schilddrüse bei typischem Basedow finden wir die oben beschriebenen progressiven Stadien der Krankheit, bei diesen Thyreosen finden wir höchstens Veränderungen, wie sie im Primärstadium des typischenBasedow vorhanden sind, aber auch diese nicht immer, da die Schilddrüse aus dem Reaktionsstadium stets wieder ins Normale zurückkehrt und zurückzukehren die Tendenz hat. Es bedarf gerade in diesen Fällen einer genauen histologischen Untersuchung eines Kenners und auch einer chemischen Untersuchung, um die Veränderungen zu finden. Die häufigen Angaben, daß die Schilddrüse in diesen Fällen normal sei, will also durchaus nichts sagen.

AmSchlusse diesesKapitels muß noch darauf aufmerksam gemacht werden, daß heute die Tendenz in der Medizin besteht, überall in der Pathologie Thyreosen zu finden. Während früher die Mediziner die Thyreogenese der Basedowsymptome rundweg negierten, verfallen sie jetzt ins Gegenteil und finden nahezu überall Hyperthyreoidismus. Das eine ist so falsch wie das andere. Wir haben oben angeführt, daß es einen physiologischen Basedow

bei einseitig gesteigerter Erregbarkeit des sympathischen Nervensystems gibt (*Th. Kocher*); wir haben ferner ausgeführt, daß die Drüsen mit innerer Sekretion, obenan die Schilddrüse, den Tonus des gesamten Nervensystems regulieren und demgemäß eine Reaktion auf die Mehrzahl der Einflüsse zeigen, die den Organismus überhaupt treffen. Auf der anderen Seite wissen wir, daß jegliche Infektion und Intoxikation auf die Schilddrüse einwirkt. Daß dadurch aber jedesmal eine Thyreoiditis erzeugt werde, ist eine durchaus irrige Ansicht. Es handelt sich hier um eine heilsame Reaktion der Schilddrüse, um einen nützlichen Hyperthyreoidismus, der vorübergeht, wenn der Reiz aufhört und bei dem nur eine nützliche Wirkung des Schilddrüsensekrets, ein nützlicher Grad des Hyperthyreoidismus auftritt. Nur wenn eine vermehrte Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems vorhanden ist, wenn in der Schilddrüse bestimmte Veränderungen oder Bedingungen zu einer solchen vermehrten Reizbarkeit sich finden, kommt ein stärkerer Hyperthyreoidismus zu stande, der auch andauern kann. Wir nennen als solche Bedingung z. B. einen allfälligen Jodgebrauch. Es ist aber durchaus unrichtig deshalb alle Krankheiten, bei denen durch die reaktive Reizung der Schilddrüse Hyperthyreoidismussymptome vorkommen, als Basedow, resp. Thyreose zu bezeichnen oder umgekehrt die betreffenden Krankheiten (wir nennen hier z. B. die Tuberkulose, für die dies behauptet wurde) deshalb als Ursachen des Basedow zu bezeichnen. Wir glauben mit *Chvostek*[229], daß der Moment gekommen ist, den Namen forme fruste der *Basedow*schen Krankheit fallen zu lassen. Es ist damit eine Krankheitskategorie geschaffen worden, zu der viel mehr Fälle gerechnet werden als zum klassischen typischen Basedow, und eine Menge Fälle, die wir sonst nicht klassifizieren können. Wir sind jetzt wohl so weit, diese Fälle pathogenetisch der einen oder anderen endokrinen Drüse oder auch mehreren zuzuweisen und sie vom Basedow zu trennen.

Diagnose.

Die Diagnose des typischen floriden Basedow bereitet keine Schwierigkeiten und bedarf keiner weiteren Besprechung. Sie ergibt sich aus der Symptomatologie. Wir möchten hierzu nur hervorheben, daß wir als Kardinalsymptome für einen typischen, nicht schon behandelten Basedow ansehen: Lidsymptome, Abmagerung, Tremor, bei jeder Anstrengung und Erregung deutliche Tachykardie, Hypervascularisation der Schilddrüse, Blutlymphocytose.

Schwierig ist die Diagnose bei den leichten und den nicht akut entstandenen initialen Fällen. Es kann hier zwar von einem Arzte, der viele Fälle gesehen hat, die Diagnose gewöhnlich auch rasch gemacht werden. Ist dies nicht der Fall, so muß der Patient unbedingt mehrmals gesehen oder eine kurze Zeit beobachtet werden, u. zw. bevor irgend eine Therapie eingeleitet wird. Es sind dann nach Erregungen, Anstrengungen oder auch zu bestimmten Zeiten, morgens früh, nach dem Essen, vor den Menses, Symptome zu beobachten, die in der Ruhe nicht vorhanden sind. Ein ganz besonderes

Gewicht ist auf das Auftreten vasculöser Erscheinungen an der Schilddrüse zu legen, namentlich wenn schon eine Struma vorhanden war. Eine genaue Blutuntersuchung ist immer zu machen. Eine gute Anamnese ist unter Berücksichtigung der im Kapitel Ätiologie genau beschriebenen Doppelursache (Ursachen, Bedingung) von großem Nutzen.

Endlich ist in vielen Fällen eine Diagnose ex juvantibus oder, wie wir sie nach *Kocher* besser bezeichnen, eine funktionelle Diagnose durch die Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten unter Krontrolle der Symptome und namentlich des Blutes zu machen. Die Einleitung einer Therapie v o r sicherer Diagnosestellung kann nur zur Larvierung des Krankheitsbildes beitragen.

Die Diagnose der a t y p i s c h e n F ä l l e kann zunächst, wenn es sich um das Fehlen einzelner Symptome handelt, am besten durch eine genaue Anamnese unterstützt werden. Bei allen atypischen Fällen ist eine Beobachtung einige Zeit hindurch von nöten. In den atypischen Fällen, bei denen das Abweichende von Erkrankung anderer Blutdrüsen herrührt, kann außer der thyreoidealen Opotherapie die Verabreichung anderer Drüsenpräparate und die Beobachtung ihrer Wirkung auf die Krankheitssymptome der Diagnose zu Hilfe kommen. Nur muß man sich klar sein, daß man über die Wirkungsweise dieser Präparate noch recht wenig orientiert ist. Am schwierigsten für die Diagnose ist die 3. K a t e g o r i e der atypischen Basedowfälle, die wir nach *Krecke* als T h y r e o s e n bezeichnen und die nur einzelne Symptome der Krankheit darbieten. Hier handelt es sich vor allem darum, andere Krankheiten auszuschließen, die viel wichtiger sind als die dabei auftretenden basedowähnlichen Symptome. Wir nennen als Beispiele: beginnende Phthise, Chlorose, leichte Herzinsuffizienz. Puncto P h t h i s e ist die Familienanamnese von Bedeutung, denn es ist und bleibt Tatsache, trotzdem die Jagd nach Basedowsymptomen in neuerer Zeit das Gegenteil zu beweisen versucht, daß Phthise sehr selten mit typischem Basedow kombiniert vorkommt und auch in der Familie Basedowkranker eher selten Tuberkulose zu finden ist. Bei der C h l o r o s e kommen Symptome vor, wie wir sie bei Basedow sehen, z. B. Tachykardie. Hier ist die Blutuntersuchung von wesentlicher Bedeutung. Kombination von wirklicher Chlorose mit Basedow ist sehr selten, s. Symptomatologie. Für die Differentialdiagnose gegenüber leichten o r g a n i s c h e n H e r z s t ö r u n g e n ist, wie auch *Eppinger* hervorhebt, von Bedeutung, ob Digitalis eine bessernde Wirkung hat oder nicht, was bei den unkomplizierten Herzsymptomen der *Basedow*schen Krankheit nicht der Fall ist.

Auch bei allen diesen Thyreosen ist die Feststellung von vasculären Symptomen an der Schilddrüse, resp. Struma wichtig und die schlechte Einwirkung von Schilddrüsenpräparaten und Jod auf die Symptome.

Vorkommen.

*Basedow*sche Krankheit kommt in a l l e n Ländern und bei a l l e n Völkern vor. Etwas seltener bei den noch nicht auf der Höhe der Zivilisation stehenden Völkern. Gewisse Gegenden sind etwas mehr betroffen als andere,

jedoch ist der Unterschied sicherlich kein bedeutender. In Gegenden, wo Kropf endemisch vorkommt, ist der Basedow deshalb seltener, weil vorgeschrittene Kropfbildung die Funktion der Schilddrüse häufig schädigt (s. bei Kropf). Hingegen ist Jodbasedow hier häufig.

Die typische *Basedow*sche Krankheit kommt weitaus am häufigsten im 3. Jahrzehnt, also vom 20. bis 30. Lebensjahr vor. Jedoch ist die Krankheit in jedem Lebensalter beobachtet worden, vom 9 Monate alten Kinde (Fall von *Klaus* in Prag) bis zum 70. Lebensjahre. Der mit Status lymphaticus und Thymushyperplasie kombinierte Basedow bricht öfters in früherem Alter aus (13. bis 17. Lebensjahr). In der Zeit des beginnenden Klimakteriums ist der Basedow wieder etwas häufiger. Bei Männern jenseits des 40. Lebensjahres ist Basedow ebenso häufig wie vor dem 30. Jahre. Im Kindesalter ist Basedow am seltensten.

Puncto Geschlecht erkranken Frauen entschieden viel häufiger. Aus dem Material der *Kocher*schen Kliniken, das sich aus allen Ländern rekrutiert, geht ein Verhältnis von 9 Frauen auf einen Mann hervor. Wir glauben, daß dies Verhältnis für den typischen Basedow das richtige ist. Rechnet man typischen und atypischen Basedow zusammen, so dürfte das Verhältnis 6 Frauen auf einen Mann das richtige sein. Eine Abgrenzung der Krankheit beim Manne von der beim Weibe ist nicht gerechtfertigt. Es ist durchaus unrichtig, daß die Krankheit beim Manne prognostisch günstiger sei als bei der Frau (*Mendel*[186]).

Daß die *Basedow*sche Krankheit sich einigermaßen vererbt, ist sicher. Sehr häufig sind *Basedow*sche Krankheiten in der direkten Ascendenz jedoch nicht. Es ist ein bisher nicht genügend gewürdigtes Faktum, daß in Familien Basedowkranker sich nicht sowohl Hyperthyreoidismus als andere Schilddrüsenerkrankungen finden und daß bei Nachkommen Basedowkranker sich nicht so selten Hypothyreose findet. Erkrankungen anderer Blutdrüsen sind in den Familien Basedowkranker relativ häufig, wir nennen vor allem Diabetes, Status lymphaticus und thymicus. Für die zwei letzteren ist ein regionäres Vorwiegen wahrscheinlich.

Über Disposition war im Kapitel Pathogenese die Rede. Die von *Holmgren* und *Kocher* beschriebene Disposition (großwüchsige, frühmenstruierende, lebhafte, blonde, blauäugige Mädchen) gehört in das Kapitel der Disposition infolge Erkrankung der Schilddrüse und anderer Blutdrüsen in der Ascendenz, welche eine besondere oder einseitige Erregbarkeit des visceralen Nervensystems zur Folge hat. Der allgemeinen Disposition Nervöser zur *Basedow*schen Krankheit können wir nur eine beschränkte Bedeutung beimessen, die sich aus dem Kapitel Pathogenese und verschiedene Formen (Fälle mit besonderem Hervortreten nervöser Symptome) ergibt. Angaben über gehäuftes oder endemieartiges Vorkommen der *Basedow*schen Krankheit fehlen. Es dürften hierher vereinzelte Angaben von zahlreichen Erkrankungen bei Rekruten oder im Kriege gehören. *Kuhn*[187] hat solche Fälle bei der Rekruteneinstellung publiziert, die übrigens bei den Anstrengungen des

Militärdienstes, wie *Kuhn* meint, durch hygienisch-klimatische Einflüsse ausheilten. Wir fragen uns, ob es sich hier nicht um das Gegenteil zu den in Frankreich publizierten Kropfendemien bei Rekruten handelt. Dort hatten die Rekruten Kropfwasser getrunken, um durch die auftretende Struma militärfrei zu werden, hier haben wohl die Rekruten Jod gebraucht, um durch Zurückgehen von Schwellungen der Schilddrüse dienstfähig zu werden. Die durch das Jod erzeugten Basedowsymptome heilten bei Weglassen des Jods.

Prognose.

Die *Basedow*sche Krankheit ist immer eine schwere Erkrankung. Nicht als ob sie stets zu schlimmem Ausgang führte, aber weil auch bei den leichtesten Formen ein chronischer Verlauf oder ein Rezidivieren das Gewöhnliche ist. Im allgemeinen ist die Krankheit um so schwerer, je akuter und intensiver sie ausbricht. Jedoch wäre es ganz unrichtig, deshalb zu glauben, daß es die chronischen Fälle sind, welche gewöhnlich ausheilen. Im Gegenteil sind es akute, mehr leichte Krankheiten, die von selbst ausheilen können. Die Bedingungen und die Art der Ausheilung wurden im Kapitel „Verschiedene Formen und Verlauf" besprochen. Wir haben auch von dem physiologischen Basedow gesprochen und vom Basedow, von dem die Träger nichts wissen. Die letzteren sind nicht chronische, sehr leichte Erkrankungen, sondern akute, leichte Krankheitsschübe. Sind die Bedingungen für eine Progression der Krankheit gegeben, so haben wir es fast immer mit einem protrahierten Verlauf zu tun. Es gibt jedoch auch akute Fälle, die ziemlich rasch progredient zum Tode führen. Für die Prognosestellung ist es ganz wesentlich festzustellen, ob irreparable Veränderungen eingetreten sind oder nicht. Wir müssen drei Arten von irreparablen Veränderungen unterscheiden: 1. solche in den inneren Organen, 2. in der Schilddrüse und 3. in den anderen endokrinen Drüsen. Wann dieselben eintreten, läßt sich schwer beurteilen. Wir haben wohl klinische Anhaltspunkte für alle drei Arten von Veränderungen, jedoch hat die Erfahrung (allerdings sprechen wir hier nur von postoperativen Beobachtungen) gezeigt, daß klinisch sicher festgestellte Veränderungen sowohl in den inneren Organen als auch in den anderen endokrinen Drüsen, als auch in der Schilddrüse sich doch noch ganz und dauernd zurückbilden können. Aber es kann ein solcher Erfolg keineswegs mit Sicherheit vorausgesagt werden. Wir machen vor allem darauf aufmerksam, daß in der Schilddrüse, wenn einmal stärkere degenerative Prozesse eingetreten sind, eine Restitutio dieser Drüse oder Drüsenteile ad integrum nicht mehr möglich ist und also eine normale Funktion, die allen Anforderungen gewachsen ist, nicht mehr zu erlangen ist. Auch für die anderen Drüsen mit innerer Sekretion gilt dies; wir sind hier zwar noch viel weniger orientiert über das anatomische Verhalten. Die klinischen Störungen von seiten der anderen Drüsen gehen meist rasch zurück (wir sprechen immer von Beobachtungen nach Schilddrüsenoperationen), was ein Beweis für ihre sekundäre Entstehung ist. In späteren Stadien ist dies aber auch nicht der Fall. Auch in

atypischen Fällen ist der Einfluß der Schilddrüsenoperation nicht immer ein durchschlagender. Ob hier die Organotherapie oder die operative Behandlung anderer Drüsen einen wesentlichen Fortschritt bringen werden, muß noch abgewartet werden.

Am schlimmsten sind die irreperablen Veränderungen der inneren Organe, vorab des Herzens, welche, wie wir oben sahen, vor allem in einer fettigen Degeneration bestehen. Es ist zwar eine Reihe von Fällen bekannt, bei denen die klinischen Symptome, z. B. einer Herzmyose nach Heilung eines Basedow, verschwunden sind. Wir haben zahlreiche solche Fälle nach Operationen beobachtet. Aber wir möchten warnen davor, sie als anatomisch geheilt anzusehen. Es haben Revisionen intern und durch Operation geheilter, schwerer Basedowfälle ergeben, daß solche Individuen meist nicht sehr alt werden oder, genauer ausgedrückt, daß sie den Krankheiten leichter erliegen als andere Personen und namentlich vielfach hierbei an sog. Herzschwäche oder Herzschlag sterben.

Der Tod bei der *Basedow*schen Krankheit tritt ein: 1. durch die akute Vergiftung infolge der abundanten Resorption eines sehr verstärkten Schilddrüsensekretes, 2. durch die zunehmende Degeneration innerer Organe, vornehmlich des Herzens, 3. durch interkurrente, namentlich infektiöse Krankheiten, infolge der stärkeren Reaktion und geringeren Widerstandsfähigkeit der Basedowkranken; hierbei sind besonders auch die Fälle, welche mit Status lymphaticus und Thymushyperplasie vergesellschaftet sind, zu nennen; 4., aber selten, durch fortschreitende, mit dem Basedow in engerer Beziehung stehende sekundäre Erkrankung, z. B. Diabetes, Psychosen etc.

Auf die *Basedow*sche Krankheit von besonderem Einfluß sind interkurrente physiologische und pathologische Prozesse. Vom Einfluß der Menstruation war schon die Rede, am häufigsten wirkt sie periodisch verschlimmernd. Eine Schwangerschaft ist bei Basedow im allgemeinen gesprochen nicht so gefährlich, wie gewöhnlich angenommen wird. Es unterliegt keinem Zweifel, daß bei floridem schweren Basedow eine Schwangerschaft gefährlich ist. Meist kommen aber solche Patientinnen gar nicht in diesen Fall. Daß aber bei protrahiertem Verlauf und namentlich in leichteren Fällen eine Schwangerschaft stets oder meist einen ungünstigen Einfluß habe, ist unrichtig. Unter guter ärztlicher Beobachtung und bei großer Sorgfalt namentlich in der Ernährung und Vermeidung von Schädlichkeiten kann eine Schwangerschaft durchgeführt werden und ist dann vielfach von gutem, hie und da von überraschend gutem Einfluß auf die Krankheit. Diese Tatsache sowohl als der Umstand, daß basedowkranke Frauen durchaus normale Kinder gebären können, ist eine ganz wesentliche Stütze der Annahme einer Hyperthyreose bei Basedow. Bei und namentlich nach der Geburt ist auch die größte Sorgfalt von nöten. Die Lactationsperiode oder vielmehr das Stillen hat unserer Erfahrung gemäß einen schlechten, respektive exacerbierenden Einfluß auf die *Basedow*sche Krankheit. Dies gilt auch für gebesserte Fälle und kann auch bei geheilten, auch durch Operation geheilten

Basedowkranken ein Rezidiv auslösen. Wir kennen eine ganze Anzahl von Basedowfällen, die während der Krankheit normal geboren haben und noch mehr solche, die nach Heilung, namentlich operativer Heilung, mehrmals normale Kinder geboren haben. Von großem Einfluß auf die *Basedow*sche Krankheit sind alle interkurrenten Erkrankungen. Aber auch hier kann man nicht etwa von einem gleichmäßig schlechten, respektive exacerbierenden Einfluß sprechen. Wir kennen die Beziehungen der Infektionen und Intoxikationen zur Schilddrüse. Eine Einwirkung auf die Schilddrüse ist in allen Fällen vorhanden und da sie im gleichen Sinne wie die Basedowveränderung stattfindet, so ist im allgemeinen eine Verschlimmerung der Krankheit als Folge von Infektionen zu beobachten. Wir wissen aber, daß bei stärkeren infektiös-toxischen Einwirkungen degenerative Veränderungen in der Schilddrüse eintreten können, es kann deshalb eine Reduktion des funktionstüchtigen Schilddrüsengewebes eintreten, und dadurch erklären sich die zwar nicht zahlreichen Fälle von bedeutender Besserung und auch Heilung des Basedow nach schweren interkurrenten Infektionskrankheiten. Die namentlich von Spezialisten hervorgehobene günstige Beeinflussung der *Basedow*schen Krankheit durch Beseitigung von gynäkologischen und von Nasenrachenleiden beruht zum Teil auch auf der Beseitigung der chronischen Infektion und Intoxikation; häufiger dürfte es sich um die Aufhebung der steten Reize für das Centralnervensystem handeln. Inwiefern die Entfernung lymphatischen Gewebes (Tonsillektomie) und die Besserung der Funktion der Ovarien durch Beseitigung chronischer gynäkologischer Leiden noch eine speziellere Bedeutung hat, läßt sich nicht bestimmt sagen. Ein großer Nachteil dabei ist der, daß namentlich die spezialistische Behandlung dieser Leiden nicht nur eine sehr aufregende, sondern meist auch endlose ist.

Anschließend daran möchten wir ein warnendes Wort einlegen gegen die energische Behandlung interkurrenter Erkrankungen bei Basedow. Die Basedowkranken ertragen keine energischen Kuren, keine starken Medikamente, ganz abgesehen von Jodpräparaten, sie ertragen auch leichte operative Eingriffe irgend einer Art nur sehr schwer, sie neigen zu Komplikationen und können, wie *van Linden* und *de Buck* schon längst nachgewiesen haben, akut zu grunde gehen, aber keineswegs etwa nur diejenigen Basedowfälle, welche mit Thymushyperplasie oder Status lymphaticus kompliziert sind.

Der Tod beim typischen Basedow tritt als direkte Folge der Krankheit in ungefähr 11% aller Fälle ein. Nimmt man nur die akut auftretenden Fälle, so steigt die Mortalität auf 30—40%. Im ganzen, mitgerechnet die Fälle von Exitus an interkurrenten Krankheiten, beläuft sich die Mortalität auf 20—25% aller Fälle. Dazu muß aber speziell hervorgehoben werden, daß es sich hierbei nur um die typische ausgesprochene Basedowerkrankung handelt. Die zahllosen Fälle von atypischer *Basedow*scher Krankheit sowie alle die Fälle, die nur einzelne Basedowsymptome darbieten

(Thyreosen), sind hier nicht mitgerechnet. Zählt man diese mit, so kann man natürlich eine viel kleinere Mortalität herausrechnen. Von solchen Fällen kann man natürlich auch hunderte beobachten, ohne einen sterben zu sehen (*Stark*).

Eine spontane, vollkommene Dauerheilung ist selten, kommt aber vor. Wir müssen jedoch hervorheben, daß sich eine Reihe von Fällen der Beobachtung entzieht. Es gibt akute, nicht starke Erkrankungen, welche nach einem Anfalle ausheilen. Da die Heilung von selbst erfolgt, kommt ein Arzt nicht immer dazu oder aber viel häufiger wird die Krankheit auch vom Arzte nicht als solche erkannt. Daneben gibt es eine spontane relative Heilung der Krankheit. Aus unseren pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Basedowstrumen aus allen Stadien der Krankheit geht hervor, daß ein gewisser spontaner Ablauf des Krankheitsprozesses in der Basedowstruma stattfinden kann in Form einer Degeneration (Atrophie) der Drüsenzellen, welche einen kleineren oder größeren Bezirk des Parenchyms betreffen kann. Man kann hier nach *Eulenburg* von relativer Heilung sprechen und kann auch mit *Kraus* sagen, daß dieser Ausgang in relative Heilung der häufigste sei. Wirklich geheilt jedoch sind diese Fälle nicht, da der nicht degenerierte Teil der Basedowstruma nicht normal funktioniert und bei Fortdauer der Reize wieder hypertrophiert, also eine Verschlimmerung wieder eintritt. Ferner kann während dieses spontanen relativen Ablaufes der *Basedow*schen Krankheit nicht nur eine partielle Degeneration der Schilddrüse, sondern auch anderer endokriner Drüsen und innerer Organe eintreten. Diese Heilung ist also eine sehr relative und wenn auch der spätere Exitus nicht während der *Basedow*schen Krankheit eintritt, so beruht er doch sehr oft auf den durch sie verursachten sekundären Veränderungen.

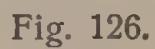


Fig. 126.



Typischer Vollbasedow vor der Operation.

Sattler, der wohl die Literatur über Basedow am besten kennt, gibt ohneweiters zu, daß die interne Therapie bis jetzt nur die Möglichkeit besitzt, die spontane Heilungstendenz im weitesten Umfange zu unterstützen und neue Schübe der

Krankheit zu vermeiden. Wir müssen also zur Stellung der definitiven Prognose noch die Erfolge der chirurgischen Therapie anführen. Dieselben sind schon in zahllosen Publikationen mitgeteilt worden. Wir verweisen besonders auf die Resultate von *Berg* (*Landstroem*[188]), *Dollinger* (*Szöllös*[189]), *v. Eiselsberg*[190], *v. Haberer*[191], *Garré*[192] (*Moses*[193]), *Gebele*[194], *Kocher* (*A. Kocher*), *Krecke*[195], *Kroenlein* (*Witmer*[196]), *Kümmell* (*Schultze*[197]), *Küttner* (*Baruch*[198]), *Mayo*[199], *Rehn*[200] (*Klose*[201]), *Sandelin*[202], *Schlesinger*[203], *Schloffer*[204], *Weljaminoff* (*Kadnikoff*[205]), *Wilms* (*Foerstige*[206]) und auf die Sammelstatistiken von *Glaserfeld*[207], *Klincke*[208], *Sorgo*[209].

Fig. 127.



Derselbe Fall durch Operation geheilt.

Die Statistik *Kochers* beläuft sich bis zum 1. März 1916 auf 1100 operierte Basedowfälle, die Zahl der an diesen 1100 Basedowkranken ausgeführten Operationen auf 1409. Die Mortalität, auf die Zahl der Patienten berechnet, ist 2·3%, auf die Zahl der Operationen berechnet 1·7%. Die Endresultate nach den Operationen, welch letztere bis 30 Jahre zurückliegen, sind in 86% der Fälle durchaus befriedigende: 45% sind dauernd radikal geheilt, es ist bei ihnen kein Symptom der Krankheit mehr vorhanden, 41% sind dauernd geheilt, d. h. sie sind dauernd arbeitsfähig, sie können ein normales Leben führen und bedürfen keiner ärztlichen Behandlung mehr. Als ganz normale Menschen können wir sie jedoch nicht bezeichnen. Es sind dies 1. Fälle, bei denen sich bei starker Anstrengung oder Aufregung noch leichte Basedowsymptome, wie Hitze und Tachykardie und Schweiß, einstellen. Sie sind eigentlich auszuschalten, da durch einen weiteren Eingriff an der Schilddrüse auch dieses zeitweilige Auftreten leichter Symptome, das übrigens kaum über das Physiologische herausgeht, zum Verschwinden gebracht werden könnte. Diese Leute fühlen sich aber so wohl und leistungsfähig, daß sie eine weitere Behandlung und Operation nicht für notwendig erachten; 2. sind es Fälle, bei denen der Exophthalmus sich nicht zurückgebildet hat, bei denen aber sonst keine Symptome mehr vorhanden sind. Diese sind im ganzen selten,

es sind meist Fälle, bei denen der Exophthalmus von Anfang an sehr stark ausgebildet war und keine Schwankungen zeigte; 3. sind es Fälle mit Erscheinungen, die von degenerativen Prozessen herrühren: *a*) In der Schilddrüse: Es sind Patienten, die wenigstens zeitweise, hie und da auch anhaltend Symptome von Hypothyreoidismus zeigen. Es gibt auch solche, bei denen die Drüse eine etwas labile Funktion aufweist. Diese Patienten sind durch Behandlung leicht zu bessern und meist vollständig zu heilen. *b*) Mit Erscheinungen von degenerativen Prozessen in den anderen endokrinen Drüsen. Wir können hier alle die möglichen Erscheinungen nicht nochmals erwähnen, sie sind meist therapeutisch leicht zu bessern, vielfach zu heilen. Typische Basedowsymptome sind in diesen Fällen keine mehr vorhanden. *c*) Mit Erscheinungen von degenerativen Prozessen in den Organen: Es handelt sich hier fast nur um die oben genannten Fälle, die in jeder Beziehung vollständig gesund erscheinen, aber gegenüber Überanstrengung und namentlich gegenüber anderen Krankheiten weniger widerstandsfähig sind. Alle diese Kranken sind von ihrem Basedow geheilt, aber zu einer Zeit, wo eine Restitutio ad integrum nicht mehr möglich war.

Bei 11% der Fälle ist das Resultat der Operation ein u n b e f r i e d i g e n d e s. Darunter sind zunächst Fälle, bei denen die chirurgische Therapie nicht zu Ende gebracht werden konnte, weil die Patienten einen weiteren Eingriff fürchteten oder weil ein solcher wegen vorgeschrittener Krankheit mit sekundären Organerkrankungen nicht gewagt werden durfte. Endlich gehören hierher, es sind ungefähr 5%, Rezidive. Ein kleiner Teil der Rezidive wurde von neuem operiert und geheilt, sie sind unter den obigen 86%. Die Ursache der Rezidive, es sind fast ausnahmslos Fälle von Spätoperation, ist oft sehr klar. Wir nennen den Gebrauch von Jod.

Wir haben bei den durch Operation geheilten Fällen von typischem Basedow dreimal die restierende Schilddrüse untersuchen können und nachweisen können, daß bei Heilung in dem zurückgebliebenen Drüsenteil die normale Speicherung von Kolloid in den Schilddrüsenbläschen wieder nachweisbar ist und daß die starke Zellhypertrophie und die Hyperämie verschwindet. Wir haben auch in den Präparaten von Kranken, die zum zweiten Male operiert wurden, nachdem schon deutliche Besserung durch die erste Operation erzielt worden war, die Rückbildung der charakteristischen histologischen Veränderungen, proportional der Besserung, gefunden. Sind aber degenerative Prozesse vorhanden, so findet eine Restitution nicht mehr statt.

Fassen wir die P r o g n o s e der *Basedow*schen Krankheit zusammen, so müssen wir sagen, daß sie insofern ernst ist, als die Krankheit in der Mehrzahl der Fälle zu bleibenden, zum Teil schweren Organveränderungen und vielfach zum Tode führt. Nur in Ausnahmefällen, d. h. in leichten akuten Erkrankungen, ist eine vollständige Heilung ohne bleibenden Schaden zu erwarten. Die Therapie kann aber, wenn sie früh eingreift, auch in schweren Fällen ein vollständiges Dauerresultat erzielen.

Therapie.

Wir stehen glücklicherweise, wie aus den vorstehenden Kapiteln hervorgeht, nicht mehr auf dem Standpunkte, daß angesichts einer unbekannten Pathogenese der *Basedow*schen Krankheit die gesamte Therapie durchprobiert werden soll, um darnach, wie noch in *Nothnagels* Lehrbuch steht, diejenige Behandlung anzuwenden, die sich nicht gerade als schädlich erwiesen hat.

Die Therapie der *Basedow*schen Krankheit können wir einteilen in eine kausale und eine symptomatische. Die kausale Therapie muß stets die erste sein, sie bekämpft einerseits die Ursachen der Krankheit, anderseits sucht sie die Bedingungen zu beseitigen, welche das Fortschreiten oder Revidieren der Krankheit zur Folge haben. Beide Indikationen sowie der Ort und die Art der zu erstrebenden Wirkungen ergeben sich aus der Pathogenese. Wir halten es nicht für gut, alle Behandlungsarten, welche zur Erfüllung dieser Indikationen vorgeschlagen wurden, nacheinander aufzuführen, sondern glauben dem Arzte für die richtige Auswahl der Methoden bestimmte Anhaltspunkte geben zu können.

Erfahrungsgemäß kann eine nicht sehr akut und nicht sehr heftig einsetzende *Basedow*sche Krankheit unter der richtigen Behandlung in relativ kurzer Zeit ausheilen. Dazu muß die Diagnose so früh als möglich gemacht und sofort die kausale Allgemeinbehandlung eingeleitet werden. Diese Behandlung besteht in der Entfernung aller ursächlichen, die Krankheit unterhaltenden und befördernden Momente. Diese sind, wie im Kapitel Ätiologie ausgeführt wurde, neurogener und toxischer Natur.

Obenan stellen wir die Vermeidung weiterer Zufuhr specifisch toxischer Substanzen in Form von Jod- und Schilddrüsenpräparaten. Es ist in jedem Krankheitsfalle auf diese Ätiologie zu fahnden. Trotzdem diese Indikation eine ganz klare und gebieterische ist, ist diese erste aller therapeutischen Aufgaben in der Praxis lange nicht so bekannt, wie sie es sein sollte. Im Gegenteil werden noch heutzutage, trotz der steten Warnungen von autoritativer Seite (*Fr. Müller*, *Krehl* und namentlich *Kocher*), von einer großen Zahl von Ärzten bei dem Befunde einer Schilddrüsenschwellung ohne Berücksichtigung eventueller Basedowsymptome blindlings Jod- und Schilddrüsenpräparate verordnet, und dadurch wird manche leichte oder beginnende *Basedow*sche Krankheit trotz aller erdenklichen sonstigen therapeutischen Maßnahmen verschlimmert. Die erste und wichtigste therapeutische Indikation ist und bleibt die Vermeidung aller Jodpräparate.

Die zweite Indikation ist die Entfernung und Vermeidung aller abnormen Erregungen des Nervensystems, namentlich auf dem Gebiete des Affektlebens. Sie läßt sich oft nur erzielen durch Entfernung des Kranken aus seiner Umgebung und seinem Kreise. Vollkommene geistige und körperliche Ruhe, in angenehmer Umgebung, wirkt aus-

gezeichnet. Am besten wählt man Luftkurorte in einer Höhe von 1000 bis 1600 *m*. Zu vermeiden ist die Meeresküste wegen der häufigen damit verbundenen Mehrzufuhr von Jod durch die Atmungsluft. Ebenso ist warmes, feuchtes Klima mit warmem Wind ungünstig. Eine absolute Bettruhe halten wir in der Mehrzahl der Fälle nicht für notwendig, jedenfalls nicht dauernd. Im Gegenteil glauben wir, daß eine mäßige Bewegung, eventuell mit vorsichtiger Oertel- oder Zanderkur und jedenfalls möglichst langem Aufenthalt in der frischen Luft, die Reaktionsfähigkeit des Organismus gegen die Krankheit günstiger beeinflußt als absolute Bettruhe. Die absolute Ruhe im Bett kann auch direkt schaden durch die Muskelatrophie, welche sie herbeiführt.

In dritter Linie steht die Vermeidung toxisch infektiöser Einflüsse. Selten handelt es sich um die Beseitigung vorhandener Infektionsherde: Tonsillarpfröpfe, chronische Nasenleiden und chronische gynäkologische Erkrankungen. Es ist ja klar, daß andere gleichzeitig bestehende Krankheiten nicht nur toxisch, sondern auch auf dem Nervenwege schädigend wirken und daß ihre Beseitigung unter Umständen von großem Nutzen sein kann, aber man muß bei der Häufigkeit dieser Leiden ihre Bedeutung nicht überschätzen, wie es von spezialistischer Seite häufig geschieht, und müß bedenken, daß operative Eingriffe das Nervensystem stark schädigen können. Von den Tonsillen und adenoiden Wucherungen wird unten nochmals die Rede sein.

Wichtig ist, daß Basedowkranke tunlichst akute Infektionen auch geringer Intensität vermeiden wegen ihrer Wirkung auf die Schilddrüse. In diesem Sinne kann eine längere Behandlung mit kleinen Salicyl und Chinindosen, wie sie in Frankreich und England empfohlen wird, von großem Nutzen sein. Unter den toxischen Einflüssen, deren Vermeidung wesentlich ist, sind noch solche, die durch die Nahrung erzeugt werden, anzuführen. Alkohol, starker Kaffee und Tee, Nicotin, dunkles Fleisch, Wildbret, Seefische, überhaupt zu viel Eiweiß, stark gewürzte und gesalzene Speisen und endlich viel Zucker sind zu vermeiden.

In vierter Linie ist die Reaktionsfähigkeit des Organismus gegen die Krankheit zu befördern, indem man unter Kontrolle der Verdauung und des Gewichtes eine kräftige Ernährung, die nicht zu reichlich, aber eher häufig sein soll, einleitet. Wir halten, der Erfahrung gemäß, eine gemischte Nahrung für zweckmäßiger als eine einseitige. Eine reine Kohlenhydratnahrung ist schon wegen der häufigen alimentären Glykosurie und der daher herabgesetzten Toleranz für Kohlenhydrate nicht angezeigt. Nährpräparate (Tropon, Biomalz, Hygiama etc.) sind nur bei Patienten, die Milch nicht vertragen, von nöten. Von tonisierenden und antidyskrasischen Präparaten haben wir in unkomplizierten Fällen nur von den Phosphorpräparaten einen mehr als zufälligen Nutzen gesehen. Neutrales phosphorsaures Natrium von 2—12 *g* täglich, je nachdem es vertragen wird, Protylin und Phytin 1—2 *g* täglich mit dem Essen, haben vielfach einen sehr guten Einfluß.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß ein beginnender, nicht sehr akuter oder intensiver Basedow unter dieser Behandlung sich wesentlich bessern und auch

ausheilen kann. Die Bedingung für diesen günstigen Ausgang ist das Aufhören der Hyperthyreose. Dies kann objektiv durch das Verschwinden der vasculären Symptome der Schilddrüse, zugleich mit der Verkleinerung des Organs, festgestellt werden.

Der Erfolg muß schon nach kurzer Zeit, einigen Wochen bis Monaten, sicher festzustellen sein, sonst wird ein solcher überhaupt kaum eintreten.

Bei akuten und schwer einsetzenden Fällen und bei solchen, bei denen von Anfang an (d. h. von der Feststellung der Diagnose an) die Schilddrüse sehr groß, mit starken vasculären Symptomen gefunden wird, ist durch die genannte Therapie allein ein Erfolg kaum zu erwarten.

Tritt also durch die Vermeidung aller ursächlichen Momente, unter Stärkung der Reaktionsfähigkeit des Organismus gegen die Krankheit keine Selbstheilung oder auch nur keine Besserung oder gar eine Verschlimmerung ein, so hat sich der Arzt zu fragen: Welche Mittel und Wege kennen wir, um die Krankheit direkt zu bekämpfen? Es handelt sich jetzt darum, dasjenige, Organ zu behandeln, das den Symptomenkomplex vermittelt und in welchem auch die Bedingung für das Fortdauern und die Zunahme der Krankheitssymptome gelegen ist: nämlich die zu reichlich und zu stark funktionierende Schilddrüse. Die schädigende Wirkung der vermehrten und zu starken Schilddrüsenfunktion kann: *A.* durch Verkleinerung der Drüse oder Beschränkung ihrer Blutfüllung geschehen, oder *B.* durch Mittel, welche das zu reichliche und zu starke Schilddrüsensekret abschwächen oder seine schädliche Wirkung paralysieren.

A.

Es unterliegt keinem Zweifel und ist durch die bisher erzielten Erfolge (s. Kapitel Prognose) genügend bewiesen, daß das zu erstrebende Resultat am raschesten und sichersten erreicht wird durch die operative Verkleinerung der vergrößerten Schilddrüse oder die Beschränkung ihrer Blutzufuhr. Wir stehen daher auf dem Standpunkte, daß wenn durch die eben beschriebene Therapie nicht eine fortschreitende Besserung in einer Kürze zu konstatieren ist oder wenn diese Besserung in der Folge nicht bis zur Heilung fortschreitet oder wenn trotz dieser Therapie neue, akute Schübe einsetzen, eine Operation an der Schilddrüse gemacht werden soll.

Die Operation soll also eine Frühoperation sein, aber wenn möglich, in schweren Fällen, nur eine relative Frühoperation, insofern sie nicht sofort nach dem akuten Ausbruch oder einem akuten neuen Schub, also auf der Höhe der Intoxikation, gemacht werden soll. Es gibt jedoch Fälle, bei denen trotz eingeleiteter Therapie eine Abschwächung der Symptome nicht eintritt, die also im floriden Stadium operiert werden müssen; in diesen Fällen treten schon rasch degenerative Veränderungen ein. Die Operation soll aber in

jedem Falle vor dem Eintritt degenerativer Veränderungen gemacht werden, da sonst auch sie keine vollständige Heilung zur Folge haben kann. Da wir noch nicht im stande sind, klinisch genau festzustellen, wann degenerative Veränderungen einsetzen (man kann annehmen, daß es der Fall ist, sobald die Symptome keine Schwankungen in ihrer Intensität mehr darbieten), so ist es besser, in jedem Falle von typischem Basedow eine **Frühoperation** an der Schilddrüse zu machen. Dadurch allein lassen sich auch die Gefahren der Operation auf ein Minimum reduzieren. Hierzu ist zu bemerken, daß es ein Irrtum ist, zu glauben, daß interne und chirurgische Therapie bei Basedow einander ausschließen. *Th. Kocher* hat als erster darauf hingewiesen, daß durch die Operation der Basedowstruma die schnellste und sicherste Bedingung zur Ausheilung der typischen *Basedow*schen Krankheit gegeben sei, daß aber die Basedowkranken vor und ebensosehr nach der Schilddrüsenoperation der internen Therapie bedürfen, um einerseits die Prognose der Operation zu verbessern, anderseits den Erfolg zu beschleunigen und zu sichern. Die interne Therapie vor und nach der Operation ist die oben angeführte, welche durch die symptomatische, je nach dem Fall, ergänzt wird.

Im Anschluß an die operative Behandlung der Schilddrüse bei der typischen *Basedow*schen Krankheit ist die operative Behandlung der Thymus, die durch *Garré* inauguriert wurde, zu besprechen. Es kann sich hier nur um einen Teil der typischen Basedowfälle handeln, da in vielen eine Erkrankung der Thymus nicht vorhanden ist. Die wenigen Fälle von typischem Basedow, bei denen bisher eine partielle Exstirpation der Thymus gemacht worden ist, lassen kein definitives Urteil über deren Wirkung zu, namentlich nicht die vereinzelten Fälle, bei denen neben der Thymusresektion keine Schilddrüsenoperation gemacht worden ist. So viel kann man indes sagen, daß die partielle Thymusexstirpation eine Besserung der Krankheitssymptome zur Folge hatte, allerdings unter gleichzeitiger Rückbildung der Struma, spontan oder durch Operation. Daß die partielle Thymektomie, allein oder mit partieller Strumektomie, weniger gefährlich sei als die reine Schilddrüsenoperation, hat sich leider nicht bestätigt. Eine ausgedehnte partielle oder gar totale Thymektomie, bei den Fällen mit großer Thymus, bietet technisch größere Schwierigkeiten und Gefahren als eine ausgedehnte partielle Strumektomie. Abgesehen davon, daß, wie wir nachgewiesen haben, die Thymushyperplasie nach partieller Strumektomie sich spontan zurückbilden kann, haben wir neben der operativen Verkleinerung des Thymus noch andere Mittel, eine Rückbildung der Thymushyperplasie zu erzeugen: Thymusfütterung und Bestrahlung. Diese beiden Heilmethoden gestalten sich für die Schilddrüsenhyperplasie und die Thymushyperplasie bei Basedow verschieden. Hierüber siehe unten.

Zur Verkleinerung der Struma, resp. zur Verminderung ihrer Vascularisation und damit ihrer Hypersekretion ist außer der Operation noch eine Anzahl anderer Methoden angewandt worden, welche hier einer kritischen Besprechung unterzogen werden müssen.

1. Die Elektrisierung der Struma. Sie ist in neuerer Zeit wohl zu gunsten der Operation viel weniger angewandt worden. Von *Günzel* wurde noch 1913 die Behandlung mit hochfrequentem Gleichstrom (*Leduc*) empfohlen. Die Nachteile der Behandlung sind die folgenden: Wenn auch ein momentanes Resultat erzielt wird, d. h. eine Verminderung der Vascularisation und dadurch Verkleinerung der Struma, so ist dasselbe fast ausnahmslos ein vorübergehendes, da die Behandlung nicht konstant — und lange — genug fortgesetzt werden kann. Zweitens hat die Elektrisierung für viele Basedowkranke etwas sehr Aufregendes und wirkt dann die Erregung dem eventuellen Erfolg direkt entgegen. 3. Gibt es auch Fälle, in denen durch die Elektrisierung statt der Contraction der Gefäße und Verkleinerung der Struma das Gegenteil bewirkt wird. Daß bei der Elektrisierung der Struma eine Herabsetzung von Reizzuständen in den sympathischen Nervengeflechten stattfindet (*Günzel*[211]), ist reine Hypothese. Dasselbe wird angenommen für die direkte Elektrisierung des Grenzstranges des Sympathicus am Halse und der Medulla. Gegen diese Behandlung ist dasselbe einzuwenden wie gegen die Elektrisation der Struma. Irgendwie konstante oder dauernde gute Wirkung dieser Behandlung hat niemand nachweisen können.

2. Was von der Elektrisierung gesagt wurde, gilt auch für die lokale Behandlung der Struma mit Kälte. Bei Nachlassen der Kältewirkung tritt leicht eine Erweiterung der Gefäße ein und damit eine vermehrte Blutfüllung und Verschlimmerung der Krankheitssymptome. Wir haben dies vielfach deutlich konstatieren können.

3. Die Massage der Struma ist direkt schädlich und sollte aus der Therapie des Basedow ganz gestrichen werden. Wir kennen Fälle, wo durch Massage von Strumen Basedow erzeugt wurde.

4. Die Röntgenbehandlung der Basedowstruma. Wie für so vieles andere, ist auch für die Struma und die Basedowstruma die Röntgenbestrahlung empfohlen worden und infolge dieser Empfehlung vielfach planlos angewandt worden. Wir haben bis jezt ebensowenig wie für die malignen Tumoren bestimmte anatomische Anhaltspunkte für die Art der Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Struma. Eine Ähnlichkeit gewisser Basedowstrumen mit malignen Tumoren könnte man ja in der starken Zellwucherung sehen, aber wir können wie bei den malignen Tumoren in keinem Falle mit Bestimmtheit voraussagen, daß die Strahlen eine Wirkung haben werden. Bei den malignen Tumoren sind es bestimmte Zellformen, z. B. die großen Rundzellen der Lymphosarkome mit embryonalem Charakter, welche durch die Röntgenstrahlen am häufigsten, aber auch keineswegs ausnahmslos zerstört werden. Haben wir einen wirklichen Einfluß, so ist derselbe dadurch zu erklären, daß die Zellen selbst aufgelöst werden (wahrscheinlich durch

Freiwerden von Fermenten). Es findet eine Verkleinerung der Geschwulst statt ohne entzündliche Nebenerscheinungen und ohne Bindegewebsneubildung. Leider ist eine solche Wirkung aber Ausnahme. Wir sehen sie auch z. B. bei Röntgenbestrahlung von Myomen und nicht verkästen Lymphdrüsentuberkulosen. In einer viel größeren Anzahl von Fällen kommt es aber durch die Bestrahlung nicht zu dieser reinen Wirkung, sondern zu entzündlichen Erscheinungen und eventuell zu Erweichung der Tumoren, verbunden mit entzündlichen Erscheinungen in ihrer Nachbarschaft. In dritter Linie, und das sind die häufigsten Fälle, hat die Bestrahlung überhaupt keine Wirkung. Bei der Basedowstruma ist nun angesichts des so verschiedenen histologischen Verhaltens eine gleichmäßige und konstante Wirkung der Röntgenstrahlen schon gar nicht zu erwarten. Auf eine Kolloidstruma wirken die Röntgenstrahlen nicht, auch eine gefäßverengernde Wirkung bei der Struma colloides vasculosa bei Basedow ist durch die Röntgenstrahlen keineswegs sicher zu erhalten (vgl. auch die Arbeit von *Kohts*). Was die Basedowstrumen mit vorwiegender Zellproliferation anlangt, so ist von einer konstanten Verkleinerung durch die Röntgenstrahlen keine Rede. Hingegen ist eine Reihe von Fällen bekannt (*Holzknecht, Belot*[122], *Béclère, Simon, Michailow*[213], *Immelmann, Krause, Türk*) von deutlicher Besserung und auch Heilung der Krankheit nach der Röntgenbestrahlung der Basedowstruma. Über längere Dauerwirkungen liegen keine Beobachtungen vor, auch keine histologischen Untersuchungen über die Wirkung der Strahlen auf die Basedowstruma. Auffällig ist, daß die Präparate, die wir nach Röntgenbehandlung histologisch untersuchen konnten, keinen irgendwie deutlichen Unterschied gegenüber nicht bestrahlten Basedowstrumen aufwiesen. Auf einen Nachteil der längeren und intensiven Röntgenbestrahlung hat *Eiselsberg* aufmerksam gemacht; nämlich die starken peristrumitischen Verwachsungen, welche sich durch (s. obige Besprechung) die Art der Wirkung der Röntgenstrahlen erklären lassen und welche eine nachherige Operation sehr erschweren. Wir können diese Beobachtung vollständig bestätigen. Wir können daher die Empfehlung *Ch. Mayos*[214] (der übrigens die Röntgenbestrahlung der Basedowstruma zuerst gemacht hat), sie als Vorbereitung für die Operation anzuwenden, nicht begreifen.

Wir glauben nicht, daß die Röntgenbestrahlung der Basedowstruma ohneweiters empfohlen werden kann. Hingegen ist nach halbseitiger Strumektomie und eventueller Ligatur der Arbeiten der restierenden Strumahälfte, falls die histologische Untersuchung eine starke Zellhyperplasie in der exstirpierten Strumahälfte ergab, ein Versuch mit Röntgenbestrahlung gewiß berechtigt. Auch in Fällen, wo sekundäre Organveränderungen eine Operation nicht zulassen und aus der Untersuchung auf eine starke Zellwucherung geschlossen werden darf, kann man eine Röntgenbestrahlung wohl versuchen. Der Erfolg ist, falls ein solcher überhaupt eintritt, sehr bald zu konstatieren. Ohne Verkleinerung der Struma oder deutliches Zurückgehen der vascularen Symptome der Struma dürfen wir von einem Erfolg der Bestrahlung nicht

sprechen, denn es ist nicht zu vergessen, daß die Basedowkranken bei zugleich beobachteter Ruhe und guter Ernährung sich dadurch bessern können. *Kohts*[215] geht deshalb so weit, zu sagen, daß die günstigen Erfolge der Röntgenbestrahlung auch ohne specifische Wirkung der Röntgenstrahlen erklärbar sind.

In denjenigen Fällen, bei denen eine Verkleinerung und Induration der Basedowstruma beobachtet wird, ist jedoch die Besserung der Krankheit die direkte Frage des Einflusses der Röntgenstrahlen auf die Struma. Hier müssen wir aber die Röntgenologen noch energisch davor **warnen**, die Basedowstruma lange und stark zu bestrahlen, da dadurch, gleichviel ob auf entzündlichem Wege oder anders, eine Atrophie des ganzen funktionstüchtigen Drüsengewebes eintreten kann und dadurch der Teufel mit Belzebub vertrieben wird, d. h. wir an Stelle des Basedow ein Myxödem erzeugen. Wir haben selbst, wie *Bergonié, Hovel, Holland,* mehrere solcher Fälle nach Röntgenbestrahlung beobachtet und konstatieren können, daß die betreffenden Kranken viel unglücklicher waren als während der ganzen Dauer ihrer *Basedow*schen Krankheit. Endlich ist zu erwähnen, daß in einer nicht geringen Anzahl von Basedowfällen durch die Röntgenbestrahlung der Struma eine akute Verschlimmerung eingetreten ist (*Decastello, Gilmer, Mannaberg*[216]). Daß es sich hier stets nur um unrichtige Dosierung gehandelt hat, wie *Wagner* annimmt, möchten wir bezweifeln.

Im Anschluß an die Röntgenbehandlung der Basedowstruma ist dieselbe Behandlung der hyperplastischen Thymus zu besprechen. Nach den experimentellen Untersuchungen von *Fulci, Regaud* und *Crémieu*[217], *Eggers*[218], *Sinosersky*[219], *Rudberg, Bordet, Heinecke, Pigache, Béclère, Lange*[220] etc. ist es möglich, das Thymusparenchym durch Röntgenbestrahlung zum Schwund zu bringen, indem dadurch Zerfall und Schwund sowohl der Rinden- als der Reticulumzellen als auch der *Hassal*schen Körper eintritt. Bei der Frage der Röntgenbestrahlung der Thymus ist im Gegensatz zur Bestrahlung der Schilddrüse zu betonen, daß wir eine **totale** Atrophie des Parenchyms nicht nur nicht fürchten, sondern im Gegenteil wünschen. Es kann also hier mit der Bestrahlung energischer und länger vorgegangen werden. Es ist nun verschiedentlich nachgewiesen worden, daß durch die Bestrahlung der Thymus bei Basedow in vielen Fällen eine Besserung der Symptome der Krankheit erzielt wird. Nach *Sinosersky* sollen hauptsächlich die Aufregung, Beklemmung, Gefühl von Atemnot und Herzklopfen, Oppression gebessert werden. Es sind dies die Symptome, die wir bei den Basedowfällen mit nachweisbarer Thymushyperplasie relativ häufig finden (*Kocher*[222]). In einer Anzahl von Fällen bessern sich auch die Symptome im allgemeinen, ungefähr wie bei einem Teil der Fälle, die mit Thymus gefüttert werden (s. u.). Heilungen durch Thymusbestrahlung sind nicht konstatiert. Man kann natürlich auch bei den Erfolgen der Thymusbestrahlung denselben Einwand machen wie bei denjenigen der Strumabestrahlung, nämlich daß ein Teil der

Erfolge der gleichzeitigen Allgemeinbehandlung (Ruhe und gute Ernährung) zuzuschreiben ist. Die experimentellen Untersuchungen haben ergeben, daß der Degeneration des Thymusgewebes durch Röntgenbestrahlung unmittelbar eine Regeneration folgt, so daß *Eggers* deshalb die therapeutische Verwendbarkeit der Bestrahlung bezweifelt. Dazu muß bemerkt werden, daß es sich bei den Experimenten um junge Tiere handelt, wo eine Regeneration selbstverständlich ist. Ohneweiters darf dies nicht auf die erwachsenen Basedowpatienten übertragen werden. Immerhin ist auch klinisch nach Aussetzung der Bestrahlung ein neues Wachstum der Thymus, so gut dies möglich ist, festgestellt worden. Die Verschlimmerung der Symptome der Krankheit nach Aussetzen der Bestrahlung der Thymus darf selbstverständlich nicht ohneweiters auf eine Regeneration der Thymus zurückgeführt werden. Wir können die Bestrahlung der Thymus nicht als **Heilmittel** der *Basedow*schen Krankheit anerkennen, halten aber dafür, daß es zweckmäßig ist, bei Fällen, bei denen eine Thymus nachweislich ist, zugleich mit der Allgemeinbehandlung die Thymus zu bestrahlen. Wir halten dies namentlich vor der Schilddrüsenoperation für zweckmäßig. Ferner kann auch bei den oben genannten Basedowfällen, bei denen eventuell eine Bestrahlung der Struma in Betracht kommt, bei Vorhandensein einer Thymushyperplasie auch deren Bestrahlung von Nutzen sein. Bei der Bestrahlung der Thymus kann natürlich, abgesehen von der Empfindlichkeit der Haut der Basedowiker, weiter gegangen werden als bei Bestrahlung der Thyreoidea, da wir hier die Totalatrophie wünschen und nicht fürchten, denn sie hat bei Erwachsenen keine nachteiligen Folgen, soweit wir bis jetzt wissen. Wir glauben deshalb auch die Bestrahlung der Thymus bei Basedow der Thymektomie voranstellen zu müssen. Dazu kommt noch der gewichtige Grund, daß bei großer Thymus eine genügende Thymektomie ohne Gefahr nicht möglich ist, was der letzte Fall *Haberers* beweist, der nach einer Resektion eines kleinen Bruchteiles der Thymus akut zu grunde ging.

Die Röntgenbestrahlung der Ovarien als Behandlung der *Basedow*schen Krankheit nach *Mannaberg* dürfte, auch wenn mit *Wagner* angenommen werden kann, daß geringe Röntgendosen die Funktion des Ovariums bessern, kaum mehr als symptomatische Wirkung haben. Man vergleiche immerhin die Besprechung der Frage der Bedeutung der Ovarien für die Krankheit im Kapitel „Verschiedene Formen etc." und die Wirkung von Ovarialpräparaten.

5. Injektionen in die Basedowstruma. Diese uralte Methode der Strumabehandlung wurde auch auf den Basedowkropf übertragen. Für die gewöhnliche Struma hat diese Behandlung angesichts ihrer Gefährlichkeit der operativen Therapie ganz weichen müssen. Wieviel mehr sollte sie bei der so gefäßreichen Basedowstruma und der Empfindlichkeit der Basedowkranken aufgegeben werden. Zu den Injektionen wurden meist Jodpräparate benützt. Angesichts der obigen Warnung vor Jodpräparaten bei Basedow kann heutzutage an eine solche Therapie nicht mehr mit Ernst gedacht werden. Die

Injektion anderer Substanzen zur Erregung von Entzündung und Nekrose hat keine befriedigende Resultate ergeben. Über die Injektion von Serum siehe noch unten.

B.

Ein zweiter Teil der Basedowtherapie hat sich zur Aufgabe gemacht, der giftigen Wirkung der vermehrten und verstärkten Schilddrüsensekretion entgegenzutreten.

1. Angesichts des Gegensatzes zwischen Basedow und Myxödem wurde der Gedanke wach, daß vielleicht im Organismus schilddrüsenloser oder hypothyreotischer Menschen und Tiere Stoffe sich finden, welche das Basedowgift zu neutralisieren vermöchten oder auf die hyperfunktionierende Drüse beruhigend einwirken könnten. Nacheinander haben sich *Ballet, Enriques, Lanz, Burghart, Madsen, Moebius* mit dieser Frage befaßt und verschiedene Präparate angegeben. Milch und Serum thyreoidektomierter Tiere wurde angewendet, in frischem und getrocknetem Zustande, auch das ganze Blut solcher Tiere wird verabfolgt (Rodagen, Thyreoidektin, Hämatoethyreoidin etc.). Es hat sich zweifellos gezeigt, daß eine mehr als zufällige Wirkung durch diese Stoffe bei Basedow eintreten kann. Dieses Resultat ist jedenfalls von großem Interesse. Praktisch hat der Erfolg den Erwartungen jedoch keineswegs entsprochen. Vor allem ist eine Wirkung lange nicht in allen Fällen, ja, man kann sagen, nur in einer kleinen Minderzahl zu konstatieren. Bei diesen Fällen handelt es sich nicht nur um eine symptomatische Wirkung. Es gibt nämlich Fälle, die durch den Serum- oder Milchgebrauch sofort und, solange dasselbe Serum (Milch) fortgesetzt wird, eine unzweifelhafte Besserung, namentlich der toxischen Symptome, zeigen: der Aufregung, Hitze, Verdauungsstörungen, Müdigkeit, Abmagerung und in gewissem Grade der Tachykardie. Nach Aussetzen findet sozusagen ohne Ausnahme wieder eine Verschlimmerung statt. Ferner ist dieselbe Besserung nicht mit jedem Serum zu erzielen. Ferner kommen bei Steigerung der Dose toxische Nebenwirkungen vor. Es gibt auch Fälle, welche Serum solcher Wirkungen wegen überhaupt nicht vertragen. Es gibt ferner, allerdings seltene Fälle, bei denen eine Verschlimmerung der Symptome durch das Serum eintritt. Die Mehrzahl aller Basedowkranken aber reagiert auf die Präparate überhaupt gar nicht. Es können ganze Liter und Kilogramme eingenommen werden, die nur den Geldbeutel, aber nicht den Basedowkranken selbst beeinflussen.

Trotzdem *Sonne*[223] experimentell hat nachweisen können, daß die Wirkung des Antithyreoidins keine specifische ist, glauben wir angesichts der bisherigen Erfahrungen, daß eine antitoxische Wirkung ausgeübt werden kann im Sinne vorhandener Antikörper. Dafür spricht, daß die Wirkung nur so lange dauert, als das Serum angewandt wird. Jedoch sind diese Antikörper nur in bestimmten Sera für bestimmte Fälle vorhanden. Dies berechtigt jedenfalls zu weiteren Versuchen in dieser Richtung.

2. Eine Heilwirkung bei Basedow wurde im ferneren versucht durch cytotoxisches Serum. Dasselbe wurde entweder durch Injektion der ganzen Basedowstruma Substanz von Menschen (*Kocher, Kolle*) oder der aus ihr isolierten Gluboline und Nucleoproteïde (*Rebello, da Costa, Beebe*[224], *Rogers*) oder endlich aus dem Blute von Tieren gewonnen, die durch Injektion von Glubolinen und Proteïden normaler Schilddrüsen behandelt waren (*Beebe, Rogers, Rebello*).

Es kann durch diese Sera nicht nur eine antitoxische Wirkung erwartet werden, sondern gemäß der *Heger*schen Versuche eine specifisch zerstörende Wirkung auf die Strumazellen eintreten. Aus diesem Grunde wurde das Serum auch in die Basedowstruma selbst gespritzt (*Kocher*).

Die Resultate der cytotoxischen Serumbehandlung bei Basedow sind in einer Anzahl von Fällen sehr gute und im Gegensatz zu denjenigen mit Antithyreoidserum nachhaltige. Ein konstanter oder durchschlagender Effekt wurde bisher nicht erzielt. Eine Schwierigkeit bedingt die Beschaffung des Materials, das durch Operation gewonnen werden muß. Es ist aber vielleicht ein größerer und konstanter Erfolg durch bessere Specification der einzelnen Sera möglich. *Beebe* gibt an, in die Hälfte seiner mit Serum behandelten Basedowkranken durch das Serum Heilung erzielt zu haben, dabei sind auch operierte Fälle mitgerechnet. Gemäß den Überlegungen, welche *Hoffmann*[226] dazu führten, ein Anovarthyreoidserum bei Basedow anzuwenden, würde es sich um den Versuch der Herstellung eines künstlichen cytotoxischen Serums handeln. Dessen Wirkung ist noch nicht genügend erprobt.

3. Behandlung mit Organpräparaten aus den Blutdrüsen. Sie gehört zum Teil auch in diese Gruppe der Basedowtherapie, denn die Lehre von der Korrelation der Drüsen mit innerer Sekretion hat gezeigt, daß durch Sekrete anderer Drüsen die Tätigkeit der Schilddrüse beeinflußt werden kann, u. zw. einmal direkt, anderseits indirekt, insofern durch das Sekret anderer Drüsen die nervösen Erfolgsorgane für das Schilddrüsensekret mehr oder weniger empfindlich gemacht werden können. Zweitens hat aber die Organotherapie bei Basedow ihre Berechtigung, weil pathologische Veränderungen anderer Blutdrüsen bei Basedow gefunden worden sind. An Hand derselben ist es denn auch möglich geworden, eine Organotherapie in rationeller Weise durchzuführen. Die Organotherapie bei Basedow ist nichts Neues, sie ist aber früher ganz planlos angewendet worden.

Zunächst geht aus pathologischer Anatomie und Klinik hervor, daß wir für gewisse Drüsen bei Basedow eine herabgesetzte Funktion annehmen müssen. Es ist deshalb ein Versuch mit Zufuhr von Präparaten dieser Drüsen gerechtfertigt. Praktisch hat sich leider kein großer Nutzen von der Anwendung der Organotherapie gezeigt, zum Teil hat sie eine bloß symptomatische Wirkung. Es kommen hier zunächst Pankreas- und Ovarialpräparate in Betracht.

Die Basedowfälle, welche spontane oder alimentäre Glykosurie zeigen, werden mit Vorteil mit Pankreaspräparaten behandelt. Das einzige Präparat, das keine Nebenwirkungen zeigt, ist das Carbenzym. Wir haben von demselben günstige Wirkung auf die Glykosurie bei Basedow gesehen und auch auf die gleichzeitig vorhandenen Diarrhöen. Durch die Besserung dieser Symptome kann eine Besserung des Allgemeinbefindens Hand in Hand gehen. Von einer specifischen Wirkung ist nicht die Rede.

In den Fällen von Cessatio mensium, Menstruationsstörungen und auch in Fällen, bei denen die Zeit der Menses eine periodische Verschlimmerung der *Basedow*schen Krankheit zeitigt, haben wir mit Vorteil Ovarin oder Ovaraden angewendet. Das Präparat wird jedoch keineswegs immer vertragen. Wir haben öfters Vermehrung der Tachykardie gesehen. In vielen Fällen ist die Wirkung eine gute auf die Menses und auch auf das Allgemeinbefinden. Von einer längerdauernden Ovarienbehandlung möchten wir abraten. Eine dauernde Besserung auch nur der wichtigeren Basedowsymptome haben wir nie gesehen.

Wie aus der pathologischen Anatomie hervorgeht, ist die Deutung der sehr häufigen pathologischen Befunde an den Nebennieren bei Basedow schwierig. Die Resultate der Nebennierenbehandlung sind keine überzeugenden. Die Adrenalinempfindlichkeit der Basedowkranken ist eine ganz verschiedene. Unmittelbar ist oft gar keine Wirkung vorhanden, meist eine Beschleunigung des Pulses, hie und da mit Irregularität zu konstatieren. Oft eine exquisite Pulsverlangsamung mit akuter Hirnanämie. Diese Wirkungen gehen fast immer in kürzester Zeit vorüber. Die Glykosurie wird auch verschieden beeinflußt: einmal durch Adrenalin hervorgerufen, hört sie ein andermal nach Adrenalininjektion auf, oft bleibt sie unbeeinflußt. Bei längerer Behandlung mit Adrenalin haben wir eine Wirkung entweder gar nicht gesehen oder eher im Sinne der Verschlimmerung, namentlich der Tachykardie. In der Literatur ist im ganzen über sehr wenige günstige Resultate mit Adrenalin berichtet worden. Die Empfehlung einer vorbereiteten Adrenalinbehandlung für Schilddrüsenoperationen bei Basedow beruht auf unrichtigen Voraussetzungen. Längere Behandlung mit Paraganglin hat in vielen Fällen, wo Symptome von Nebenniereninsuffizienz vorhanden sind, auf diese einen guten Einfluß. Eine Besserung aller Basedowsymptome haben wir nie gesehen. Hingegen scheint nach der Schilddrüsenoperation Paraganglin auf die Nebennierensymptome besser zu wirken als ohne Schilddrüsenoperation. Aus der Organotherapie mit Nebennierenpräparaten bei Basedow läßt sich, auch bei sehr gutem Willen, eine specifische oder auch nur mehr als symptomatische Wirkung nicht herauslesen.

Die übrigen Drüsen mit innerer Sekretion zeigen bei Basedow entweder gar keine Veränderung oder solche im Sinne einer Hypertrophie, resp. vermehrten Funktion. Die aus ihnen hergestellten Präparate sind trotzdem alle bei Basedow angewendet worden. Einmal unter der Voraussetzung, daß, wie es von der Schilddrüse, resp. Struma durch *v. Bruns* zuerst nachgewiesen wurde,

eine Hypertrophie einer Drüse durch enterale Verabfolgung gleicher Drüsensubstanz, offenbar infolge Entlastung, sich zurückbilden kann.

Zweitens mußte gemäß der *Eppinger-Heß*schen Theorie ein hemmender Einfluß auf die vermehrte Schilddrüsenfunktion durch Präparate anderer Drüsen versucht werden. Freilich ist die Indikation dafür nicht so leicht oder gar schematisch zu stellen, nicht weil die *Eppinger-Heß*sche Theorie, wie ihre Gegner behaupten, überhaupt unrichtig ist, sondern weil die Verhältnisse in den Drüsen nicht so einfach liegen, wie man gewöhnlich annimmt, daß man nur zwischen Hyper- und Hypofunktion zu unterscheiden braucht. Wir haben in dieser Beziehung gerade für die Schilddrüse festgestellt, daß die Verhältnisse nicht so einfache sind; dasselbe ist auch schon für die Hypophyse erwiesen und auch für die Thymus wird von vielen eine Doppelfunktion angenommen.

Die zurzeit am häufigsten bei Basedow angewendete Organotherapie ist die Behandlung mit Thymussubstanz. Sie wurde durch *Mikulicz* und *Owen* 1895 eingeführt und darnach von wenigen versucht und dann wieder verlassen, bis durch den nicht neuen, aber häufiger gemachten anatomischen Befund der Thymushypertrophie bei Basedow diese Drüse wieder in den Vordergrund des Interesses gerückt wurde.

Die Resultate der Organotherapie mit Thymus sind sehr verschiedene. Im allgemeinen ist berichtet worden, daß bei einer Anzahl von Basedowkranken eine Besserung erzielt worden ist, andere dagegen auf die Medikation gar nicht reagierten. Es würde dies ja damit stimmen, daß bei einer Anzahl von Fällen eine Thymuserkrankung gar nicht vorhanden ist. Auch bei sehr langem Gebrauch von Thymus sind keine Heilungen beobachtet worden. Von einer schlechten Einwirkung von Thymuspräparaten auf die Krankheitssymptome ist auch nach Gebrauch von großen Mengen (bis 100 *g*) niemals berichtet worden. Wir haben die Thymuspräparate ziemlich ausgedehnt angewendet und ungefähr in der Hälfte der Fälle eine Besserung eintreten sehen. Diese Besserung ist eine sehr verschiedene, meist eine allgemeine, nicht bedeutende, seltener eine erhebliche. Sie ist nicht proportional der Dosis und der Dauer der Verabfolgung der Thymuspräparate. Eine Rückbildung der Thymushyperplasie konnte dabei nur ausnahmsweise festgestellt werden, auch eine konstante Verminderung der Blutlymphocytose konnte nicht beobachtet werden. Von drei Basedowfällen konnten die Thymuspräparate nicht vertragen werden. Es trat ein subjektives Gefühl der Verschlimmerung, das sich in Aufregung und Unruhe äußerte, auf, dabei wurde die Tachykardie stärker. Nach der Schilddrüsenoperation haben wir durch Thymuspräparate niemals eine Verschlimmerung gesehen. Wie im allgemeinen, bei Besserung der Krankheit, ist auch bei guter Wirkung der Thymuspräparate ein Zurückgehen der Struma oder ihrer vascularen Symptome beobachtet worden. Das bis jetzt bestbewährte Präparat ist das von *Kraus* und *Hirsch*[226] empfohlene Thymin Poehl, von dem täglich 2—6 Tabletten à 0·5 in Perioden von 3 Wochen bis 1 Monat sehr lange gegeben werden können. Es ist angezeigt, im Anfang nur geringe Dosen zu geben, um die wenigen Fälle,

von denen es nicht vertragen wird, von dieser Therapie auszuschließen. Die genaue Verfolgung der Wirkung auf den Puls und die Blutlymphocytose gibt die besten Anhaltspunkte. Es ist hier darauf aufmerksam zu machen, wie ganz anders die Thymuspräparate bei Basedow wirken als die Schilddrüsenpräparate: daß sie vielfach gar keinen Einfluß haben, vielfach den Thyreoideapräparaten antagonistisch wirken. Es ist dies wohl das bisher wichtigste Moment gegen die Annahme, daß in jedem Falle die *Basedow*sche Krankheit durch eine Hyperthymisation neben einer Hyperthyreose erzeugt sei.

Eine Besprechung noch anderer Präparate, z. B. der Hypophysis und Epithelkörper, ist nicht notwendig, da keine nennenswerten Erfolge damit erzielt worden sind.

Es soll jedoch ausdrücklich bei der Organotherapie darauf aufmerksam gemacht werden, daß, wie aus dem Kapitel atypische Formen des Basedow hervorgeht, es Krankheiten gibt, bei denen zwar Basedowsymptome vorhanden sind, aber nicht die Funktionsstörung der Schilddrüse, sondern Erkrankungen anderer endokriner Drüsen im Vordergrund stehen oder das Krankheitsbild beherrschen. In diesen Fällen können natürlich auch noch andere Organpräparate mit Vorteil therapeutisch verwendet werden.

Die ganze übrige Therapie der *Basedow*schen Krankheit ist entweder nur auf Vermutungen oder wenig begründete Theorien aufgebaut oder ist eine rein symptomatische.

Der größte Teil der in der Pharmakopöe und außerhalb derselben stehenden Präparate ist schon bei Basedow angewendet worden. Dabei ist eine Anzahl Medikamente gefunden worden, die häufiger eine gute Wirkung ausüben als andere. Ein Specificum kennen wir nicht.

Eine Einteilung der medikamentösen Therapie wird am besten gemäß der zu erwartenden Wirkung gemacht.

1. Zur Beruhigung des in abnormer Erregung befindlichen Nervensystems sind wohl alle bekannten Nervina und Narkotica angewandt worden. Brom und Valeriana erfreuen sich der ausgedehntesten Anwendung. Eigentliche Narkotica wirken nicht gut. Auch von den genannten ist nicht in allen Fällen eine Wirkung zu sehen. Bei akuten floriden Fällen wird vielfach durch gar kein Medikament eine Beruhigung erzielt. Ein längerer Gebrauch von Brom hat keine günstige Wirkung.

Etwas spezielleren Wert haben diejenigen Drogen, welche eine lähmende Wirkung auf das bei Basedow gereizte vegetative Nervensystem ausüben. Es ist jedoch a priori klar, daß sie nur so lange wirken, als sie angewendet werden. Atropin, Belladonna und Ergotin sind in verschiedenen Formen angewendet worden, das erstere hat eine gewisse Einwirkung auf die autonomen Reizsymptome, die letzteren auf die sympathischen. Auch Calciumsalze sollen die Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems herabsetzen, sie werden als Calcium lacticum und chloratum angewendet.

2. Basierend auf die ätiologische Bedeutung von Infektionen und noch mehr wegen der so oft verschlimmernden Einwirkung auch leichter Infektionen (Angina, Influenza, Enteritis) wurden besonders von Frankreich aus Antipyretica empfohlen. Obenan das Natrium salicylicum; auch Chinin und Aspirin werden angewendet. Es unterliegt keinem Zweifel, daß in gewissen Fällen unter einem fortgesetzten Gebrauch kleiner Dosen von Natrium salicylicum oder Chinin eine auffällige Besserung der Symptome eintritt. Ob dieselbe auf einer lokalen Wirkung auf die entzündungsähnlichen Veränderungen der Schilddrüse beruht oder ob es sich um eine anregende Wirkung auf die Leukocytenproduktion handelt, ist nicht festgestellt. Leider ist eine längere Anwendung und in vielen Fällen die Anwendung überhaupt nicht möglich wegen der unangenehmen Nebenerscheinungen. Dasselbe gilt für die übrigen Antipyretica, deren Wirkung übrigens derjenigen des Salicyls nachsteht.

3. Angesichts des vermehrten Stoffwechsels ist eine Reihe von Eiweißpräparaten empfohlen worden. Wir haben mit den organischen phosphorhaltigen Präparaten die besten Erfahrungen gemacht. Protylin und Phytin haben oft eine auffallende Wirkung in Form einer raschen Gewichtszunahme. Dagegen können nicht alle Kranken die Präparate ihres faden Geschmacks halber ertragen. Gemäß der oft vermehrten Phosphorausscheidung bei Basedow wurde von *Trachewsky* Natrium phosphoricum empfohlen und von *Th. Kocher* auf seine Wirksamkeit geprüft. Seine Wirkung ist vielfach, aber keineswegs immer, eine sehr auffällige. Wir glauben jedoch nicht, daß es sich bloß um den Phosphorersatz handelt, sondern schreiben dem Phosphor eine gewisse antagonistische Wirkung gegenüber dem Jod zu. Es ist auffällig, wie namentlich in typischen Fällen von Jodbasedow, namentlich im floriden Stadium, eine oft geradezu frappante Wirkung erzielt wird. Leider ist dieselbe sehr selten von Dauer.

4. Andere tonisierende Mittel (Eisen, Arsen) haben im allgemeinen wenig Wirkung und werden schlecht vertragen. Nur in Fällen, wo wirklich eine Anämie festgestellt ist, werden sie mit Vorteil angewendet.

5. In der Symptomatologie wurde von der häufigen Hyper- oder Anacidität des Magens für freie Salzsäure berichtet. Wenn eine solche festgestellt ist, so kann mit Vorteil etwas Salzsäure zur Eiweißnahrung verabfolgt werden. Wir sehen dadurch häufig die Diarrhöen verschwinden.

6. Gemäß der so oft im Vordergrund des Krankheitsbildes stehenden Herzsymptome wurden von jeher und immer wieder Herzmittel angewendet. Wir können aus einer jahrelangen Beobachtung von mehreren hundert Fällen mit aller Bestimmtheit sagen, daß Herzmittel keinen günstigen Einfluß auf die Tachykardie und noch weniger auf die Krankheit haben. Hingegen haben wir in zahlreichen Fällen gesehen, daß Digitalis in jeder Form **schlecht** wirkt, nicht nur in unkomplizierten Fällen, sondern auch bei Herzdilatationen und bei Stauungen. Die schlechte Wirkung ist keine unmittelbare, sondern macht sich erst nach einiger Zeit, namentlich aber bei Reduktion und nach Aussetzen der Medikation geltend. Die Erhöhung

des Blutdrucks durch Digitalis kann in den zahlreichen Fällen mit starker Dilatation, wobei meist Verfettung des Myokards vorhanden ist, direkt verhängnisvoll werden. Wir haben solche Fälle erlebt, wenn wir uns durch Konsultation zur Digitalis haben verführen lassen. Unserer Ansicht nach sollte die Digitalis definitiv aus der Therapie des Morbus Basedowii gestrichen werden. Bei Stauung kann man auf diese durch Coffein besser wirken als durch Digitalis. Subjektiv ist durch Strophanthustinktur und Strophanthin bei starkem Herzklopfen, Arhythmie, kardialer Dyspnoë und Paroxysmen eine gute Wirkung zu erzielen. Eine objektive länger dauernde Einwirkung auf die Tachykardie haben wir nie gesehen. Hier soll noch erwähnt werden, daß die Kühlung des Herzens mit Eis oder Kühlschlangen lange nicht allen Basedowkranken subjektive Erleichterung gibt. Wir sind davon abgekommen, da wir nach der Kühlung oft eine Zunahme der Tachykardie und auch des öfteren, wenn durch die Kälte eine Verkleinerung des Herzdämpfung eingetreten war, nachher eine akute Dilatation entreten sahen. Von kohlensauren und salinischen Bädern ist für den floriden Basedow keine Besserung zu erwarten. In verschleppten Fällen kann natürlich wie für alle Herzkrankheiten eine vorübergehende Besserung der Herztätigkeit eintreten.

7. Nicht glücklicher, d. h. wirksamer als die symptomatische Behandlung der Herzstörungen ist diejenige der Verdauungsstörungen. Es sind alle Mittel gegen die Basedowdiarrhöen angewendet worden. Es hat sich keines als konstant wirksam erwiesen. *Wilms* hat daher in neuester Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß man bei medikamentös und diätetisch nicht zu beeinflussenden Diarrhöen an Basedow denken muß. Er hat wie wir die Erfahrung gemacht, daß diese unheilbaren Diarrhöen durch die Schilddrüsenoperation meist unmittelbar und dauernd verschwinden. Hie und da kann durch reine Kohlenhydraternährung die Verdauung bedeutend gebessert werden. Opiate haben selten gute Wirkung, längerer Gebrauch wirkt schädlich auf die übrigen Basedowsymptome. Tannin und Bismuth sind meist nicht schädlich, wirken aber selten dauernd. Atropin wirkt besser aber nur kurz. *Eppinger* empfiehlt Adrenalinklystiere. Wir haben die beste Wirkung von Carbenzym gesehen. Über Carbenzym war oben die Rede.

Die medikamentöse Behandlung aller übrigen Basedowsymptome hat, abgesehen von der besprochenen Organotherapie, keine nennenswerten Resultate ergeben.

Eine häufig angewandte und empfohlene Allgemeintherapie ist die Hydrotherapie. Wir sind von dieser Therapie sehr zurückgekommen gegen früher und möchten sie, namentlich in frischen, floriden Fällen, nicht mehr empfehlen (sie wurde deshalb oben nicht erwähnt). Die Reaktion der Basedowkranken ist auch bei sehr geschickter, sorgfältiger und sachgemäßer Anwendung eine über das nützliche Maß hinausgehende. Wir haben uns mit Sicherheit davon überzeugen können, daß auch, wenn die Patienten diese Therapie wohltätig empfinden, eine Verschlimmerung darnach eintreten kann,

die sich namentlich am Herzen und in vermehrter Ermüdbarkeit geltend macht. In einer sehr großen Anzahl typischer Basedowfälle werden die hydrotherapeutischen Maßnahmen nicht als angenehm empfunden und schaden dann direkt durch die eintretende Erregung.

Zur symptomatischen Behandlung gehören noch einige chirurgische Maßnahmen, welche zur Verminderung oder Heilung des hochgradigen, stabilen Exophthalmus angewendet worden sind. Die operative Verkleinerung der Lidspalten hat oft auf das Aussehen der Basedowkranken, deren Exophthalmus stabil ist, einen sehr günstigen Einfluß. *Dollinger* empfiehlt, durch Wegnahme der äußeren Orbitalwand und Eröffnung der Periorbita dem retrobulbären Fett Platz zum Ausweichen zu machen, damit der Bulbus zurücktreten kann. Endlich hat die Durchschneidung des Halssympathicus oder die Resektion des oberen oder der mittleren Ganglien in vielen Fällen, aber keineswegs immer einen günstigen Effekt auf den Exophthalmus und die Erweiterung der Lidspalte. Von *Jaboulay* wurde die Sympathicusoperation als Heilmittel des Basedow überhaupt angegeben, von *Jonnesco* die Excision des ganzen Sympathicus am Halse mit den 3 Ganglien. Diese Therapie stützte sich auf die Theorie *Claude Bernards,* welcher die Ursache der *Basedow*schen Krankheit in einer primären Erkrankung des Sympathicus sah. Angesichts unserer besseren Kenntnisse der Pathogenese der Krankheit und angesichts der negativen Resultate der Sympathicusoperationen (mit Ausnahme der Besserung des Exophthalmus) ist man von dieser Therapie fast ganz abgekommen. *Mayo* empfiehlt sie als symptomatische Therapie des Exophthalmus.

Alle weiteren Behandlungsmethoden des Basedow können ruhig von einer Besprechung ausgeschlossen werden, da sie nur vereinzelte Erfolge aufweisen und das post hoc das propter hoc keineswegs rechtfertigt.

Die bisher besprochene Therapie bezieht sich, wie eingangs erwähnt, auf die typischen Basedowfälle. Von den atypischen Fällen sind diejenigen, die sich nur durch das Fehlen einzelner Symptome auszeichnen, gleich zu behandeln wie die typischen. Die Therapie der übrigen atypischen Basedowfälle ist dieselbe, nur insofern **Basedowsymptome** in Betracht kommen, auch hier ist durch das Zurückgehen der Vascularisation der Schilddrüse (am besten durch Operation) ein Zurückgehen dieser Symptome zu erwarten. Dadurch ist aber die Heilung dieser Fälle nicht ohneweiters zu erwarten, da, wie wir im Kapitel atypische Formen gesehen haben, hier noch andere Momente in der Pathogenese mitspielen, die unter Umständen eine ebenso große oder größere Rolle spielen als die Schilddrüse. Es würde zu weit führen, im Rahmen dieses Lehrbuches alle die möglichen, zum Teil angesichts der unaufgeklärten Pathogenese unsicheren therapeutischen Maßnahmen zu besprechen. Für die Fälle, bei denen Symptome von Erkrankung anderer Drüsen mit innerer Sekretion im Vordergrund stehen, s. bei den Krankheiten der betreffenden Drüsen. Für die Fälle des atypischen Basedow, bei denen nervöse, neurasthenische und psychopathische Symptome im Vorder-

grund stehen, geben wir *Stark* vollkommen recht, daß der Erfolg der Schilddrüsenoperation hinter demjenigen beim typischen Basedow zurücksteht. Wir können zwar dadurch die Basedowsymptome heilen, aber nicht die Neurasthenie. Diese Fälle sind, wie oben ausgeführt, seltener als gewöhnlich angenommen wird, sie lassen sich vom typischen Basedow abtrennen. Der Internist sieht diese Fälle relativ häufiger, weil sie schon wegen leichter Symptome zum Arzt gehen und weil sie, so gerne sie den Internisten immer von neuem beraten, so ungern die radikale Therapie der Chirurgen haben. Von der chirurgischen Therapie in diesen Fällen abzuraten, halten wir nicht für richtig. Hier gilt aber noch mehr die Regel, daß v o r und namentlich n a c h der Schilddrüsenoperation eine interne Behandlung stattfinden muß. Es dürfte jedoch dem Internisten sehr erwünscht sein, wenn wenigstens die Hyperthyreose aus dem therapeutisch so schwierigen Krankheitssyndrom ausgeschaltet ist.

Literatur: Von der älteren Literatur sind nur die wichtigsten Publikationen aufgeführt; es wird diesbezüglich auf die Literaturverzeichnisse von *Sattler, A. Kocher, Buschan* u. *Sorgo* verwiesen. — [1] *Parry,* Collect. from the unpublished medic. writings of the late C. H. Parry. London **1825**. — [2] *Flajani,* Collezione d'osservazioni e riflettioni di chirurgia. Roma **1802**. — [3] *Graves,* Lectures. London med. and surg. j. **1835**, VII, Nr. 173. — [4] *v. Basedow,* Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Caspers Woch. f. d. ges. Heilk. **1840**, Nr. 13 u. 14; Die Glotzaugen. Ebenda **1848**, S. 609 u. 625. — [5] *Aran,* Gaz. hebd. **1860**, S. 795. — [6] *Moebius,* Schmidts Jahrb. Juli **1886**, 210, S. 237; Die Basedowsche Krankheit. — [7] *Trousseau,* Du goître exophthalmique. L'union méd. **1860**, S. 142, 143, 145, 147; Gaz. hebd. **1860**, S. 267; Gaz. des hôp. **1860**, S. 139 u. 142. — [8] *Charcot,* Sur la maladie de Basedow. Gaz. hebd. **1859**, S. 44. — [9] *Buschan,* Die Basedowsche Krankheit. Franz Deuticke, Leipzig u. Wien **1894**. — [10] *Sainton,* Pathogénie et traitement du goître exophthalmique. Congr. franc. de méd. **1907**. — [11] *Eppinger, Falta, Rudinger,* Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zt. f. kl. Med. **1909**, S. 66 u. 67. — [12] *Markham,* Med. Times and Gaz. Mai **1858**. — [13] *Sattler,* Die Basedowsche Krankheit. Graefe-Saemisch Handb. **1911**, I. — [14] *Th. Kocher,* Die Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongr. f. inn. Med. **1906**. — [15] *Kraus,* ibidem; Zur Basedowschen Krankheit. M. med. Woch. LV, 38, S. 2084. — [16] *Th. Kocher,* Das Blutbild bei Cachexia thyreopriva. A. f. kl. Chir. IC, H. 1. — [17] *Kottmann,* Zur Physiologie und Pathologie der Schilddrüse. Zt. f. kl. Med. LXXI, H. 3—6. — [18] *A. Kocher,* Die histologische Veränderung der Schilddrüse bei Morbus Basedow. Virchows A. CCVIII, H. 1 u. 2. — [18a] *A. Kocher,* Über Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Gr. **1902**, 9. — [19] *Dalrymple,* zit. bei *White Cooper,* Lanc. 26. Mai **1849**, S. 551. — [20] *v. Graefe,* Über Basedowsche Krankheit. D. Kl. **1864**, Nr. 16. — [21] *Th. Kocher,* Blutuntersuchungen bei Morbus Basedow. A. f. kl. Chir. **1908**, LXXXVII. — [22] *v. Stellwag,* Über gewisse Innervationsstörungen bei der Basedowschen Krankheit. Wr. med. Jahrb. **1869**, XVII, S. 25. — [23] *Moebius,* Über das Graefsche Symptom und eine Störung der Konvergenz. Schmidts Jahrb. 1883, CC, S. 100. — [24] *H. Müller,* Über glatte Muskeln an den Augenlidern der Menschen und der Säugetiere. Zt. f. Zool. 1858; Würzb. Verh. 1859. — [25] *Sappey,* Recherches sur quelques muscles à fibres lisses. Cpt r. hebd. d. séances de l'acad. de sc. Paris **1867**. — [26] *Landstroem,* Über Morbus Basedowii. Stockholm **1907**. — [27] *Fründ,* B. z. kl. Chir. **1911**, XXXVII. — [28] *Kraus,* M. med. Woch. **1911**, 38; A. f. Aug. **1912**, LXXI. — [29] *Hesser,* Der Bindegewebsapparat und die glatte Muskulatur der Orbita. Anat. Hefte. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1913, II. — [30] *Sattler,* Über den sog. Landstroemschen Muskel. Ber. über die 37. Vers. d. ophthalm. Ges. Heidelberg **1911**. — [31] *Klose,* Die Basedowsche Krankheit. Erg. d. inn. Med. u. Kind. **1913**, X. — [32] *Saenger* u. *Sudeck,* Über den Morbus Basedowii. M. med. Woch.

1911, Nr. 16. — [33] *Pierre Marie,* Contribution à l'étude de la maladie de Basedow. Thèse de Paris 1883. — [34] *Pelnar,* Das Zittern. Julius Springer, Berlin 1913. — [35] *Charcot,* Nouveaux signes de la maladie de Basedow. Bull. méd. III, S. 147. — [36] *L. Lévi* u. *H. de Rotschild,* Études sur la Physiopathologie du corps thyreoide, chez Octave Doin, Paris 1908. — [37] *Colla,* Zur Frage der Basedowschen Psychosen. Allg. Zt. f. Psych. 1913, LXX, H. 3 u. 4. — [38] *Margarot* et *Caizergues,* De l'état mental dans la maladie de Basedow. Montpellier méd. 1913, XXXVI, H. 16, 19 u. 20. — [39] *Arsimoles* et *Legrand,* Troubles mentaux et maladie de Basedow. Ann. med. psych. 1914, 72. Jahrg., Nr. 2. — [40] *Friis Möller,* Hospitalstidende 1914, 57. Jahrg., Nr. 4. — [41] *Marannon,* Hyperchlorhydrie et Hyperthyreoidisme. Rev. de med. 1914, 34. Jahrg., Nr. 3. — [42] *Pierre Marie,* Thèse de Paris 1883. — [43] *L. F. Bryson,* Preliminary note on the study of exophthalmic goitre. New York med. j. 1889, Nr. 24. — [44] *Minor,* Über saccadiertes Atmen der Basedowkranken. Zt. f. ges. Neur. u. Psych. 1912, Orig. XII. — [45] *Charcot,* Maladie de Basedow. Gaz. des hôp. 1885, LVIII; Practicien 1884, VII. — [46] *Maude,* Some rare clinical points in Graves' disease. St. Bartholomeos Hosp. Rep. XXIX, S. 181. — [47] *Kahler,* Über das Verhalten des Blutzuckers bei sog. hypoplastischer Konstitution und bei Morbus Basedowii. Zt. f. Aug., Anat. u. Konst. 1914, I, H. 4/5. — [48] *Flesch,* Über den Blutzuckergehalt bei Morbus Basedowii. Bruns Beitr. 1912, 82. — [49] *Schulze,* Über die alimentäre Glykosurie und Adrenalinglykosurie bei Morbus Basedow. Bruns B. 1912, 82. — [50] *Forschbach* u. *Severin,* Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, LXXV, H. 3/4. — [51] *Landau,* Über die Adrenalinglykosurie beim Menschen. Medycyna i Kronika 1913, 48. Jahrg. — [52] *Fr. Müller,* Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. D. A. f. kl. Med. 1893, LI, S. 335. — [53] *Magnus-Levy,* Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einflusse der Thyreoidea. Berl. kl. Woch. 1895, XXXII, Nr. 30. — [54] *Stüve,* Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung. Arb. a. d. städt. Krankenhaus Frankfurt. 1896. — [55] *Undeutsch,* Experimentelle Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedowii. Diss. Leipzig 1913. — [56] *Přibram* u. *Porges,* Über den Einfluß verschiedener Diätformen auf den Grundumsatz bei Morbus Basedowii. Wr. kl. Woch. 1908, XXI, Nr. 46. — [57] *Frankl,* Über die Ovarialfunktion bei Morbus Basedowii. Gyn. R. 1913, 7. Jahrg., H. 17; 15. Vers. d. D. Ges. f. Gyn. Halle 1913. — [58] *v. Graff* u. *Novak,* Basedow und Genitale. A. f. Gyn. 1914, CII, H. 1. — [59] *Lampé,* Basedowsche Krankheit und Genitale. 15. Vers. d. Ges. f. Gyn. Halle 1913. — [60] *Holmgren,* Über den Einfluß der Basedowschen Krankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum. Metzger u. Wittig, Leipzig 1909. — [61] *Revilliod,* Le Thyréoidisme etc. Rev. méd de la Suisse Rom. XV, Nr. 8; Korr. f. Schweiz. Ärzte 1895, S. 400; Sem. méd. S. 205. — [62] *Recklinghausen,* Jugendliche Osteomalacie mit Basedowscher Krankheit. Festschrift zu Rud. Virchows 71. Geburtstag. 1891, S. 20. — [63] *Gowers,* A manual of diseases of the nervous system. J. u. A. Churchill, London 1888, II. — [64] *Fr. Müller,* Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. D. A. f. kl. Med. 1893, LI. — [65] *Päßler,* Erfahrungen über die Basedowsche Krankheit. D. Zt. f. Nerv. 1895, VI. — [66] *Mattiesen,* Ein Beitrag zur Pathologie, pathologischen Anatomie und chirurgischen Behandlung der Basedowschen Krankheit. Diss. Erlangen 1896. — [67] *A. Kocher,* Über Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Gr. 1902. IX. — [68] *Th. Kocher,* Über die Pathologie der Schilddrüse. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1906, S. 59. — [69] *Immelmann,* Röntgenologische Differentialdiagnose zwischen Mediastinaltumor und persistierender Thymus. Int. Kongr. d. D. Röntgen-Ges. April 1914. — [70] *Zappert,* Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. Zt. f. kl. Med. 1893, XXIII. — [71] *Chuffini,* Contributo alla patologia del Morbo di Basedow. Policl. 1906, XIII, Nr. 7. — [72] *Caro,* Blutbefunde bei Morbus Basedowii. Berl. kl. Woch. 1908, Nr. 32. — [73] *Th. Kocher,* Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. A. f. kl. Chir. 1908, LXXXVII. — [74] *Reschad* u. *Schilling,* Über eine neue Leukämie. M. med. Woch. 9. Sept. 1913. — [75] *Turin,* Blutveränderungen unter dem Einfluß der Schilddrüse und Schilddrüsensubstanz. Inaug.-Diss.

Bern. **1910.** — [76] *Weil,* Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Jodoforms und des Jods auf das Blutbild. Inaug.-Diss. Würzburg **1913.** — [77] *Frey,* Mitt. a. d. Gr. **1914,** XXVIII, H. 2. — [78] *v. Salis* u. *Vogel,* Die Beziehungen der Jodbehandlung zum lymphoiden Gewebe und zur Blutlymphocytose. Mitt a. d. Gr. **1913,** XXVII, H. 2. — [79] *Hinteregger* u. *Bauer,* Über das Blutbild bei endemischem Kropf und seine Beeinflußbarkeit durch Schilddrüsen- und Joddarreichung. Zt. f. kl. Med. **1912,** LXXVI, H. 1—2. — [80] *Bühler,* Über die Lymphocytose bei Basedowscher Krankheit und bei Basedowoid. M. med. Woch. 10. Mai **1910.** — [81] *Gordon* u. *Jagić,* Über das Blutbild bei Morbus Basedowii und Basedowoid. Wr. kl. Woch. **1908,** Nr. 46. — [82] *Michailow,* Die Blutveränderung beim Morbus Basedowii. Practiczewsky Wratsch **1909,** Nr. 40 u. 41. — [83] *Roth,* Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. D. med. Woch. **1910,** Nr. 6. — [84] *Lier,* Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir. LXIX, H. 2. — [85] *Siess* u. *Stoerk,* Das Blutbild bei lymphatischer Konstitution. Wr. med. Woch. **1913,** 63. Jahrg., Nr. 18. — [86] *Klose,* Die Basedowsche Krankheit. B. z. kl. Chir. **1912,** 76, S. 3; Erg. d. inn. Med. u. Kind. Okt. **1913.** — [87] *Lampe,* Die Blutveränderung bei Morbus Basedow. D. med. Woch. **1912,** 38. — [88] *Seiler,* Untersuchungen über den Einfluß der Thymusdrüse auf das Blutbild. Mitt. a. d. Gr. **1912.** — [89] *Matthes,* Über den Einfluß von Schilddrüsenpreßsaft auf die Blutgerinnung. M. med. Woch. 9. Mai **1911.** — [90] *Lidsky,* Über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch die Schilddrüse. Inaug.-Diss. Bern **1910.** — [91] *Kaeß,* Untersuchungen über die Viscosität des Blutes bei Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir. **1912,** 82. — [92] *A. Kocher,* Die histologische und chemische Veränderung der Schilddrüse bei Morbus Basedowii. Virchows A. CCVIII, H. 1 u. 2; Verh. d. Ges. f. Chir. D. **1910,** XXXIX; **1911,** XL. — [93] *Simmonds,* Über die anatomischen Befunde bei Morbus Basedowii. D. med. Woch. **1911,** Nr. 47. — [94] *Zander,* Zur Histologie der Basedowstruma. Mitt. a. d. Gr. LV, S. 682—701. — [95] *Öhler,* Über das histologische Bild der Basedowstruma. B. z. kl. Chir. **1913,** 83. — [96] *Roussy* u. *Clunet,* Les lésions du corps thyreoide dans le maladie de Basedow. Ann. de méd. **1914,** 1. — [97] *Wilson,* The relationship of the clinical and pathological aspects of exophthalmic goitre. Northwest med **1913,** V, Nr. 1; The pathology of the thyreoid gland in exophthalmic goitre. Am. j. of med. sc. **1913,** CXLVI, Nr. 6. — [98] *Plummer,* The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goitre. Am. of med. sc. **1913,** CXLVI, Nr. 6. — [99] *Pettavel,* Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. D. Zt. f. Chir. 116, S. 488; Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Gr. **1914,** XXVII, 4. — [100] *Ribbert,* Die Basedowstruma. Virchows A. **1915,** CCXIX, H. 2 u. 3. — [101] *Rautmann,* Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit. Mitt. a. d. Gr. **1915,** XXVIII, 3. — [102] *Otto,* Über Struma bei Morbus Basedowii. Arb. a. d. path. Inst. Tübingen, VII, S. 359. — [103] *Capelle* u. *Bayer,* Thymus und Schilddrüse in ihren wechselseitigen Beziehungen zum Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir. LXXXVI, S. 509. — [104] *Sudeck,* Zur pathologischen Anatomie und Klinik des Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir. **1914,** XCII, S. 104. — [105] *A. Kocher,* Über Morbus Basedowii. Mitt. a. d. Gr. IX, S. 1—304. — [106] *Fr. Müller,* Zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. A. f. kl. Med. **1893,** 41. — [107] *Gowers,* Morbus Basedowii. Handb. f. Nerv. Bonn **1892,** III. — [108] *Markham,* Affection of the heart. Transact. of path. soc. London **1857,** IX, 163; Med. Times and Gaz. 1858, S. 464. — [109] *Capelle* u. *Bayer,* Thymus und Schilddrüse in ihren wechselseitigen Beziehungen zum Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir. **1913,** LXXXVI, H. 2 u. 3. — [110] *Bartel,* Status thymolymphaticus und Status hypoplasticus. W. Deuticke, Leipzig u. Wien **1912.** — [111] *Basch,* Über die Thymusdrüse. D. med. Woch. **1913,** 39. Jahrg., Nr. 30; Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus. Zt. f. exp. Path. u. Ther. **1912** u. **1913,** XII. — [112] *Bayer,* Zur Histologie der Basedowthymus. B. z. kl. Chir. **1912,** LXXXII. — [113] *Bialy,* Morbus Basedowii mit Thymus persistens. Inaug.-Diss. Greifswald **1911.** — [114] *Boit,* Über die Komplikation des Morbus Basedowii mit Status lymphaticus. Frankf. Zt. f. Path. **1897,** I. — [115] *Capelle,* Über die Beziehungen der Thymus zum Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir.

1908, LVIII; Ein neuer Beitrag zur Basedowthymus. M. med. Woch. 1. Sept. **1908**. — [116] *Crotti,* Thymic tracheostenosis and thymes death. Journ. of am. med. ass. **1913**, 60, S. 571. — [117] *Fulci,* Die Natur der Thymusdrüse. D. med. Woch. **1913**, 39. Jahrg., Nr. 37. — [118] *Gebele,* Über die Thymuspersistenz beim Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir. **1910**, LXX. — [119] *Gierke,* Die Persistenz und Hypertrophie der Thymusdrüse bei Morbus Basedowii. M. med. Woch. **1907**, S. 775. — [120] *v. Haberer,* Thymusreduktion und ihre Resultate. Wr. med. Woch. 63. Jahrg., Nr. 44; Mitt. a. d. Gr. **1913**, XXVII, H. 2; Thymektomie bei Basedow. Verh. d. D. Ges. f. Chir. **1913**. — [121] *Hammar,* Über Gewicht, Involution und Persistenz der Thymus. A. f. Anat. u. Phys. **1906**, Suppl.; 50 Jahre Thymusforschung. Erg. d. Anat. u. Entwicklungsgeschichte. **1909**, XIX, S. 1; Über die kleinen Thymuszellen. A. f. Anat. u. Phys. **1907**. — [122] *Hansemann,* Schilddrüse und Thymus bei der Basedowschen Krankheit. Berl. kl. Woch. **1905**, Nr. 44*a*. — [123] *Hart,* Über Thymuspersistenz. M. med. Woch. **1908**; Thymusstudien. I, II, III. Virchows A. **1912** u. **1913**, CCVII, S. 27; CCX, S. 255; CCXIV, S. 1. — [124] *Himsel,* Über die Natur der kleinen Thymuszellen. Diss. Leipzig **1913**. — [125] *Klose,* Die Chirurgie der Thymusdrüse. Stuttgart **1912** in Neue deutsche Chirurgie von Bruns, III. — [126] *A. Kocher,* Über Basedowsche Krankheit und Thymus. Verh. d. D. Ges. f. Chir. **1914**. — [127] *Lenormant,* Le Thymus des Basedowieus. J. de Chir. **1912**, 9. — [128] *Matti,* Erg. d. inn. Med. u. Kind. **1913**, X; Über die Kombination von Morbus Basedowii und Thymushyperplasie. D. Zt. f. Chir. **1912**, XVI. — [129] *Meinhold,* Zur Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. D. med. Woch. **1913**, 39. Jahrg, Nr. 34. — [130] *Melchior,* Die Beziehungen der Thymus zur Basedowschen Krankheit. Zbl. f. d. Gr. **1912**, XV. — [131] *Mönchsberg,* Persistierende hypertrophische Thymus bei Morbus Basedowii. D. med. Woch. **1907**, S. 1278. — [132] *Morel,* Syndromes thymiques. Paris med. **1914**, 4. Jahrg., Nr. 7. — [133] *Pallesen,* Anatomische Veränderungen beim Status thymico-lymphaticus. Mitt. a. d. Hamburger Staatskrankenanstalten. **1913**, XIV, H. 11. — [134] *Pappenheimer,* Further studies of the histology of the thymus. Am. j. of anat. **1913**, 14. — [135] *Pettavel,* s. [99]. — [136] *Rautmann,* s. [101]. — [137] *Rose,* Le thymes et la maladie de Basedow. Sem. méd. **1914**, 34. Jahrg., Nr. 3. — [138] *Sauerbruch,* Die Eröffnung des vorderen Mittelfellraumes. Beiträge zur klinischen Chirurgie **1912**, LXXVII, H. 1. — [139] *Schloffer,* Über die chirurgische Behandlung des Morbus Basedow. Wissenschaftl. Ges. D. Ärzte in Böhmen 8. März **1912**. — [140] *Schraube,* Die Beziehungen der Thymusdrüse zum Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. München **1908**. — [141] *Schridde,* Der angeborene Status thymolymphaticus. M. med. Woch. 3. Nov. **1914**, Nr. 44; Die Diagnose des Status lymphaticus. M. med. Woch. **1912**, S. 2605. — [142] *Simmonds,* Die Thymusdrüse bei Morbus Basedowii und verwandten Krankheiten. Zbl. f. Chir. **1914**, 41. Jahrg., Nr. 12. — [143] *Stoehr,* Über die Natur der Thymuselemente. Anatomische Hefte **1906**, VC. — [144] *Thorbeke,* Der Morbus Basedowii mit Thymus persistens. Inaug.-Diss. Heidelberg **1905**. — [145] *Weidenreich,* Die Thymus des erwachsenen Menschen. M. med. Woch. 26. Nov. **1912**, Nr. 48. — [146] *Weill* u. *Weidenreich,* Über die Bildung von Leukocyten in der menschlichen und tierischen Thymus des erwachsenen Organismus. A. f. mikr. Anat. **1913**, LXXXIII, H. 3. — [147] *Wiesel,* Der Status thymico-lymphaticus. Handb. d. Neur. 3. J. Springer, Berlin **1913**; Pathologie der Thymus. Erg. d. allg. Path. u. path. Anat. **1911**, 15. Jahrg., II. — [148] *Fr. Müller,* Beiträge zur Kenntnis der Basedowschen Krankheit. D. A. f. kl. Med. **1893**, 41. — [149] *Graupner,* Nierenerkrankung bei Basedowscher Krankheit. M. med. Woch. **1910**, S. 1695. — [150] *Holmgren,* Über den Einfluß der Basedowschen Krankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum. Metzger u. Wittig, Leipzig **1909**. — [151] *Hedinger,* Über die Kombination von Status lymphaticus mit Morbus Addisonii. Frankfurter Zt. f. Path. **1907**, I; Verh. d. path. Ges. Dresden **1907**. — [152] *Jolin,* Festschrift für Olaf Hammarsten, Upsala **1906**. — [153] *Oswald,* Die Chemie und Physiologie des Kropfes. Virchows A. **1902**, CLXIX; Über den Jodgehalt der Schilddrüse. Hoppe-Seylers Zt. f. phys. Ch. **1897**, XXXIII, H. 3. — [154] *Matthes,* Ver. d. 15. Kongr. f. inn Med — [155] *Monéry,* Métabolisme de l'iode. Thèse de Lyon **1903**. —

[156] *Reinbach,* Zieglers Beitr. XVI, S. 596. — [157] *Walter* u. *Hosemann,* Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Schilddrüse bei Basedow. Zt. f. ges. Neur. u. Psych. **1914,** XXIII, H. 1. — [158] *Blum* u. *Grützner,* Studien zur Physiologie der Schilddrüse. Hoppe-Seylers Zt. f. phys. Chem. **1914,** XCI. — [159] *de Quervain,* Die akute nicht eitrige Thyreoiditis. Mitt. a. d. Gr. **1904,** 2. Suppl.; Beiträge zur Pathologie der Schilddrüse. Ebenda, **1905,** XV, H. 3. — [160] *Marimon,* Theoretischer und experimenteller Beitrag zu einer neuen Theorie der Basedowschen Krankheit. Berl. kl. Woch. **1913,** 50. Jahrg., Nr. 28. — [161] *Fischl,* Zur Analyse der Thymusextraktwirkung. Mon. f. Kind. **1913,** XII, Nr. 8. — [162] *Th. Kocher,* A contribution to the pathologie of the thyreoid gland. Brit. med. j. 2. Juni **1906.** — [163] *Crotti,* The Roentgen Ray in intrathoracic goitre and Thymus hyperplasia. J. of Am. med. ass. 11. Januar **1913,** LX, S. 117. — [164] *Bayer,* Zur Histologie der Basedowthymus. B. z. kl. Chir. **1912,** LXXXII. — [165] *Bircher,* Zur experimentellen Erzeugung des Morbus Basedowii. Zbl. f. Chir. **1912,** Nr. 5, S. 138. — [166] *Tschikste,* Über die Wirkung des im Schilddrüsenkolloid enthaltenen Nucleoproteids bei Basedow. D. med. Woch. **1911,** Nr. 48. — [167] *Th. Kocher,* Die Pathologie der Schilddrüse. 23. Kongr. f. inn. Med. München **1906.** — [168] *Farrant,* Hypothyreoidism, its experimental production in animals. Brit. med. j. 22. Nov. **1913.** — [169] *Reid Hunt,* J. of Am. med. ass. **1907.** — [170] *Gottlieb,* Pathologie und Therapie der Basedowschen Krankheit. D. med. Woch. 23. Nov. **1911,** 4, 7. — [171] *Fonio,* Über den Einfluß von Basedowstrumapräparaten. Mitt. a. d. Gr. **1911,** XXIV, 1. — [172] *Lanz,* Versuche über Wirkungen einiger Schilddrüsenpräparate etc. Inaug.-Diss. Bern **1916.** — [173] *Turin,* Blutveränderungen unter dem Einfluß der Schilddrüse und Schilddrüsensubstanz. Inaug.-Diss. Bern **1910.** — [174] *Asher* u. *v. Rodt,* Die Wirkung von Schilddrüsen- und Nebennierenprodukten auf die sekretorische Innervation der Schilddrüse. Zbl. f. Phys. **1912,** 26; *Asher* u. *Flack,* Die innere Sekretion der Schilddrüse. Zt. f. Biol. 55, S. 83. — [175] *Fraenkel,* Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin. A. f. exp. Path. **1909,** 60. — [176] *Trendelenburg* u. *Broecking,* A. f. kl. Med. **1911,** CIII, S. 168. — [177] *Stern,* Beitrag zur Pathogenese der Myasthenie. Neur. Zbl. **1914,** 33. Jahrg., Nr. 7. — [178] *Claude,* La myasthénie paralytique. Sem. med. 10. Juni **1914,** Nr. 23. — [179] *Benfey* u. *Bahrdt,* Beitrag zur Beurteilung der Drüsenschwellungen. Zt. f. Kind. **1913,** Orig. VII, H. 5/6. — [180] *Cohn* u. *Peiser,* D. med. Woch. Januar **1912.** — [181] *Marinesco* u. *Goldstein,* Syndrome de Basedow et sclérodermie. Nouv. Iconographie de la Salpétriure. **1913,** 26. Jahrg., Nr. 4. — [182] *Ziegel,* A case of Graves' disease with Sklerodерma. Med. rec. **1913.** LXXXIII, 25. — [183] *Curshmann,* Thyreotoxische Diarrhöen. A. f. Verdkrkh. **1914,** XX, H. 1. — [184] *Alquier,* Basedowisme ou névrose vasomotrice. Rev. neur. **1914,** 22. Jahrg., Nr. 6. — [185] *Caro,* Bedeutung und Verbreitung der Thyreose im Heere. D. med. Woch. 19. August **1915.** — [186] *Mendel* u. *Ernst,* Die Basedowsche Krankheit beim Manne. Neur. Zbl. **1913,** 32. Jahrg., Nr. 23. — [187] *Kuhn,* Über das häufige Vorkommen leichter Basedowfälle. Med. Kl. **1913,** 9. Jahrg., Nr. 21. — [188] *Landstroem,* Über Morbus Basedowii. Norstedt u. Söhne, Stockholm **1907.** — [189] *Szöllös,* Die auf der chirurgischen Klinik in Budapest durch die operative Behandlung der Basedowschen Krankheit erzielten Erfolge. **1912,** Orvosi hetilap 56. — [190] *v. Eiselsberg.* Handb. d. prakt. Chir. von Bergmann-Bruns, **1907,** II. — [191] *v. Haberer,* Mitt. a. d. Gr. **1913,** XXVII: Verh. d. D. Ges. f. Chir. 43. Kongr. **1914.** — [192] *Garré,* Zbl. f. Chir. **1913,** S. 1888. — [193] *Moses,* Beiträge zur chirurgischen Behandlung des Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir. **1907,** LVI, 2. — [194] *Gebele,* A. f. Chir. XCIII, S. 133. — [195] *Krecke,* Die chirurgische Behandlung des Morbus Basedowii. M. med. Woch. 5. Januar **1909;** Der Einfluß der Strumektomie auf die Thyreosen. D. Zt. f. Nerv. **1913,** XLVII/XLVIII, S. 337. — [196] *Witmer,* Endresultate nach operativer Behandlung der Basedowschen Krankheit. B. z. kl. Chir. XXIX, S. 191. — [197] *Schultze,* Zur Chirurgie des Morbus Basedow. Mitt. a. d. Gr. **1906,** XVI. — [198] *Baruch.* Beitr. z. kl. Chir. LXXV, S. 368. — [199] *Mayo* u. *Plummer,* Collected Papers of the Mayo Clinic. W. B. Sannders Co., Philadelphia u. London **1913, 1914.** — [200] *Rehn,* Die chirurgische Behandlung der Basedowschen Krankheit. D. med. Woch. **1911,** Nr. 47. — [201] *Klose,* Wandlungen und Fortschritte in der

chirurgischen Behandlung der Basedowschen Krankheit. Berl. kl. Woch. **1914**, 51. Jahrg., 1. — [202] *Sandelin,* Über Strumektomie, insbesondere bei Morbus Basedowii. Finska laeka resaellsk. handl. **1913**, LV, 16. — [203] *Schlesinger,* Zur chirurgischen Behandlung des Morbus Basedowii. Berl. kl. Woch. **1913**, 50. — [204] *Schloffer,* D. med. Woch. **1912**, S. 1527. — [205] *Kadnikoff,* Die Erfolge chirurgischer Basedowbehandlung nach Operationen an der Schilddrüse. Diss. St. Petersburg **1914**. — [206] *Foerstige,* Über die chirurgische Behandlung des Morbus Basedowii. Diss. Heidelberg **1912**. — [207] *Glaserfeld,* Die Erfolge der operativen Behandlung des Morbus Basedow. Mitt. a. d. Gr. **1914**, XXVIII, 1. — [208] *Klincke,* Die operativen Erfolge bei der Behandlung des Morbus Basedowii. S. Karger, Berlin **1914**. — [209] *Sorgo,* Die operative Therapie der Basedowschen Krankheit. Zbl. f. Gr. I. **1898**, Nr. 6—9. — [210] *Sudeck,* Zur pathologischen Anatomie und Klinik des Morbus Basedowii. B. z. kl. Chir. **1914**, XCII. — [211] *Günzel,* Ein Beitrag zur Behandlung des Morbus Basedowii. Klin.-Ther. Woch. **1913**, 20. Jahrg., Nr. 34. — [212] *Belot,* Traitement radiothérapique du goitre exophthalmique. Journ. de Radiologie **1913**, VII, Nr. 4. — [213] *Michailow,* Der gegenwärtige Stand der Frage über die Röntgenbehandlung des Morbus Basedowii. Prakticzesky Wratsch **1911**, Nr. 10 u. 11. — [214] *Ch. Mayo,* Zur chirurgischen Behandlung des Exophthalmus. J. of Am. Med. Ass. Chicago **1914**, LXIII, Nr. 14. — [215] *Kohts,* Zur Frage der Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Marburg **1908**. — [216] *Mannaberg,* Über Versuche, die Basedowsche Krankheit mittels Röntgenbestrahlung der Ovarien zu beeinflussen. Wr. kl. Woch. **1913**, 26. Jahrg., Nr. 18. — [217] *Regaud* et *Crémieu,* Action des rayons de Roentgen sur le thymes du chien. Lyon med. **1912**, 119. — [218] *Eggers,* Experimentelle Beiträge zur Einwirkung der Röntgenstrahlen. Zt. f. Röntgenkunde **1913**, 15. — [219] *Sinosersky,* L'irradiation du thymus comme moyen de traitement de la maladie de Basedow. Sem. méd. 5. August **1914**. — [220] *Lange,* The present status of the X-ray therapy of enlarged thymus. Am. f. of Roentgenology **1913**, I, Nr. 2. — [221] *Eving,* Exophthalmic goitre from the standpoint of Serum therapy. New York med. j. 1. Dez. **1906**. — [222] *A. Kocher,* Über Basedowsche Krankheit und Thymus. A. f. kl. Chir. **1914**, CV, H. 4. — [223] *Sonne,* Übt das Antithyreoidin eine specifische Wirkung gegenüber dem Morbus Basedowii aus? Zt. f. kl. Med. **1914**, LXXX, H. 3/4. — [224] *Beebe,* Serum treatment of Exophthalmic goitre. Month. cycl. **1914**, XXVIII, Nr 3. — [225] *Hoffmann,* Über das Anovarthyreoidserum. M. med. Woch. **1913**, 60. — [296] *Hirsch,* Thymin und seine Wirkung in der Behandlung des Morbus Basedowii. D. med. Woch. **1913**, 39. Jahrg., Nr. 44. — [227] *Hammar,* Mikroskopische Analyse der Thymus in 25 Fällen Basedowscher Krankheit. B. z. kl. Chir. CIV, S. 469. — [228] *Klose,* Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Basedowschen Krankheit. B. z. kl. Chir. CII, S. 1. — [229] *Chvostek,* Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Encycl. d. kl. Med. Jul. Springer, Berlin **1917**.

Kropf.

Von **Priv.-Doz. Dr. Albert Kocher**, Bern.

(Mit 16 Textabbildungen, 2 farbigen und 5 schwarzen Tafeln.)

I. Geschichtliches.

Es sollen hier nur wenige hervorragende Punkte aus der Geschichte des Kropfes, welche ins Altertum zurückreicht, erwähnt werden. Schon die ersten Angaben über Kropfbeobachtungen enthalten 2 bis heute wichtige Momente der Pathologie des Kropfes: 1. Das Vorkommen in Berggegenden. 2. Die Beziehung zum Trinkwasser. Wir finden sie schon in den ältesten Berichten, welche auf *Plinius* zurückgehen. Im Mittelalter finden wir die Angaben des gehäuften Vorkommens des Kropfes in Gebirgstälern und auch die gleichzeitige Beobachtung des Kretinismus. Schon damals wurden beide Zustände in enge Beziehung gebracht in einer Beschreibung von *Paracelsus*. Erst in letzten Jahrhundert sind wir, namentlich dank den Fortschritten der Therapie, in der Erkenntnis der Bedeutung des Kropfleidens um ein gutes Stück vorwärts gekommen. Es sind wesentlich 3 Entdeckungen, welche diese Fortschritte nach sich zogen. Einmal die 1819 von *Coindet*[1] gemachte Entdeckung, daß das Jod ein ganz hervorragendes Mittel gegen den Kropf darstellt. Zweitens die Erkenntnis der Folgen der totalen Kropfexstirpation durch *Kocher*[2] 1883, durch welche nicht nur die Bedeutung der Schilddrüse als solche erwiesen, sondern die Beziehung des Kropfleidens und der Schilddrüse zu Myxödem und Kretinismus geklärt wurde. Drittens die Entdeckung *Baumanns*[3] (1897) des konstanten Vorkommens von Jod in der Schilddrüse, welche der Erforschung der pathologischen Physiologie der Schilddrüse neue Wege gewiesen hat. Das erste Jahrzehnt dieses Jahrhunderts hat uns gelehrt, den Kropf nicht mehr nur als Tumor zu betrachten und zu behandeln, sondern bei jeder Vergrößerung der Schilddrüse (denn dies wird auch heute noch mit dem gemeinsamen Namen Kropf bezeichnet) auch die Funktion des erkrankten Organs zu prüfen. Endlich haben die Forschungen der letzten Jahre, welche nicht nur phylogenetisch die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Blutdrüsen, sondern auch eine gewisse funktionelle Wechselbeziehung derselben untereinander dargetan haben, uns gelehrt, bei jeder Erkrankung der einen Blutdrüse auch auf eine solche der andern zu untersuchen.

II. Vorkommen des Kropfes.

Die Kropfbildung kommt sporadisch oder gehäuft vor. Währenddem man früher einen sehr großen Unterschied zwischen dem sporadischen und dem endemischen Kropf machte, sind heutzutage die Gegensätze nicht mehr so groß. Es gibt kein Land und wohl auch keinen größeren Ort der Erde, in dem gar keine Kröpfe zu finden wären. Hingegen ist es noch heute ohneweiters festzustellen, daß es Länder, Bezirke, Orte und umschriebene Wohnstätten gibt, in denen ein gehäuftes Vorkommen von Struma sich findet. Des weiteren ist festzustellen, daß nicht nur ein gehäuftes Vorkommen von Strumen überhaupt zu konstatieren ist, sondern daß auch an diesen Orten sog. endemischen Kropfes die Strumen überwiegend den Charakter der Knotenstrumen zeigen und sehr bedeutende Größe erreichen. Daß ferner an diesen Orten die Strumen in früherem Lebensalter auftreten, und ganz besonders, daß sich neben endemischem Kropf Kretinismus findet und daß eine Beziehung zwischen der Intensität der Kropfendemie und der Verbreitung des Kretinismus besteht. Ferner ist nachgewiesen, daß ein gewisses epidemisches Auftreten von Struma zu beobachten ist. Dazu ist aber zu bemerken, daß gerade der epidemische Kropf keine bedeutende Größe erreicht und den Charakter der Struma diffusa aufweist und daß er sich nur sehr umschrieben, sogar meist auf bestimmte Häuser, Kasernen, Seminarien, Pensionen beschränkt und meist nur junge Leute betrifft. Es wurde von jeher dem gehäuften, endemischen Auftreten des Kropfes nachgeforscht, namentlich um aus der genauen Lokalisation und ihrer Beziehung zur Intensität der Erkrankung Schlüsse für die Ätiologie zu ziehen. Es hat sich dabei gezeigt, daß eine geographische Beziehung zur Kropfendemie besteht, indem ein gehäuftes Vorkommen von Kropf in Hochlanden und Berggegenden entschieden häufiger ist als in der Ebene. Es gilt dies für alle 5 Weltteile. Jedoch scheint sich im Laufe der Zeit die Verbreitung des Kropfes etwas geändert zu haben, indem keineswegs nur die Berggegenden mehr betroffen sind, sondern auch im Tiefland sich relativ viele Strumen finden. Eine deutliche Immunität zeigt bisher nur die Meeresküste, aber auch diese nicht überall im gleichen Maße. Von Bedeutung ist auch ein gewisses Schwanken in der Intensität der Kropfendemien, das meist auf hygienische Einflüsse zurückzuführen ist. Ein Auswandern aus Kropfgegenden oder auch nur Wohnungswechsel kann eine Vermehrung oder Verminderung der Kropfbildung verursachen. Jedoch ist auch ein Auftreten einer Kropfendemie durch Einwanderung Kropfkranker beobachtet worden. Daß wir es in dem einen Fall mit vollständigem Verschwinden der Strumabildung, im andern Fall mit vorher normalen Schilddrüsen zu tun hatten, ist nicht nachgewiesen.

Endlich ist für das Vorkommen des Kropfes von Bedeutung, daß derselbe beim weiblichen Geschlecht viel häufiger ist als beim männlichen. Das Verhältnis ist ungefähr: 5 Frauen auf 1 Mann. Für den sporadischen Kropf ist dieses Verhältnis ein absolutes. Beim endemischen Kropf jedoch dürfte es sich

nur um Grad- und Wachstumsunterschiede handeln. Dafür, daß das Vorherrschen der Kropfbildung beim Weibe auf ein konstitutionelles Moment zurückzuführen wäre, haben wir keine Anhaltspunkte. Es erklärt sich dieser Umstand ganz genügend aus der Ätiologie (s. dort).

III. Ätiologie des Kropfes.

Einleitend zur Besprechung der Ursache der Kropfbildung muß erwähnt werden, daß wir heutzutage noch schlechtweg als Kropf jede Vergrößerung der Schilddrüse bezeichnen, mit Ausnahme der entzündlichen. Genauer wäre es, nur diejenige Schilddrüsenvergrößerung als Struma zu bezeichnen, der ein bestimmter progressiver, aber nicht maligner Charakter innewohnt. Dies ist vorzüglich der Fall bei dem, was wir als endemischen Kropf bezeichnen. Das Studium der Ätiologie bezieht sich deshalb auch ganz wesentlich auf die endemische Struma.

Wir geben im folgenden die Ergebnisse der bisherigen ätiologischen Kropfforschungen und werden am Schlusse des Kapitels die Ursache der Kropfbildung, soweit es sich aus dem vorliegenden Forschungsmaterial ergibt, zusammenfassend besprechen.

Es handelt sich um die Ergebnisse geographisch-ethnographischer, klinisch-therapeutischer, geologisch-mineralogischer, chemischer, bakteriologischer, pathologisch-anatomischer und experimenteller Untersuchungen, die auf dem Gebiete der Strumaforschung gemacht worden sind.

1. Geographisch-ethnographische und geologisch-mineralogische Kropfforschungen.

Zunächst hat die seit dem Altertum von den verschiedensten Forschern, Schriftstellern und namentlich auch Laien gemachte Beobachtung, daß die gehäufte Kropfbildung an bestimmte Gegenden und Orte gebunden ist, die Aufmerksamkeit auf die Bodenbeschaffenheit und deren Beziehung zum menschlichen Körper gelenkt. Es ist denn schon von alters her (bei *Plinius* zitiert) das Trinkwasser als der wahrscheinlichste Überträger der Kropfnoxe angesehen worden. Auch die neueren genaueren Arbeiten sind von dieser Ansicht ausgegangen und haben sich zur Aufgabe gemacht, die genauere Beziehung der Bodenbeschaffenheit resp. des Trinkwassers zur Kropfbildung festzustellen. Die Arbeiten *Birchers*[4] und *Kochers*[5], 1883 und 1884, haben in ganz unzweideutiger Weise an Hand von Karten dargetan, daß die Bodenbeschaffenheit zur gehäuften Kropfbildung in Beziehung steht und daß die Kropfnoxe durch bestimmte Kropfwasser übertragen wird. Diese Annahme wurde vorher (nicht nur im Altertum und Mittelalter, sondern auch in der neueren Zeit) und seither an der Hand von zahlreichen Beobachtungen und Forschungen von zahlreichen Autoren gemacht: *St. Lager, Hirsch, Virchow, Lücke*[13], *Granger, Lebour, Boussingault, Mac Clelland, Ewald*[6], *Maffeï, Lustig*[7], *Carle*[8], *Grassi* u. *Munaron*[9], *E. Bircher, Marine*[10], *Gaylord, Repin*[11], *Bérard*[12], *Lesieur, Shalier,*

Bauer[14], *Mértens, Howle*[15], *Mac Carrison*[16], *Weygandt, Wagner v. Jauregg* u. *Schlagenhofer*[17], *Schittenhelm* u. *Weichardt*[18], *Hesse*[19], *Lobenhoffer*[20], *Johannesen*[21], *Hoefler, Fradenek, Philippe*[22], *Scholz.* Letzterer Autor hat im ganzen 171 Autoren gefunden, die sich für die Trinkwasserätiologie des Kropfes aussprechen.

Einigen von diesen Autoren ist es schon aufgefallen, daß hie und da, auch innerhalb von Wassergemeinschaften, bedeutende Unterschiede in der Intensität der Kropfendemie zu finden sind, und es haben sich, namentlich in neuerer Zeit, einige Autoren auch für die Annahme einer Kontaktinfektion ausgesprochen: *Koestl, Meyer, Ahrens, Taussig*[23], *Dieterle, Hirschfeld* und *Klinger*[24], *Landsteiner, Schlagenhofer* und *Wagner, Grassi* und *Munaron, Wegelin*[25], *Kutschera.* Nur der letztere Autor negiert die Trinkwasserätiologie vollständig, von den übrigen Autoren wird wesentlich hervorgehoben, daß der Kropf auch unabhängig vom Trinkwasser entstehen könne.

Die Argumente, welche die Vertreter der Trinkwasserätiologie des Kropfes ins Feld führen können, unter der Ägide von *Kocher* und *Bircher,* sind solche, daß *Ewald* mit Recht sagt: „Die Beziehungen des Wassers zum Kropf stehen außer aller Frage.“ Dieser Satz gilt auch heute noch, jedoch sind diese Beziehungen nicht derart, daß sie nicht auch andere Einflüsse zuließen.

Wir wollen von den Argumenten, die für die Trinkwasserätiologie sprechen, nur folgende erwähnen:

Bei sonst ganz gleichen Lebens-, Wohnungs- und Ernährungsbedingungen finden sich nebeneinander kropffreie und sehr stark kropfbefallene Dörfer, Häusergruppen und einzelne Häuser resp. Familien, wo sicher nachgewiesen wurde, daß die kropffreien Individuen nur eine andere Wasserversorgung benützen als die Kropfträger. Die sichere Beobachtung, daß kropffreie Individuen bei Verlegung ihres Wohnortes in kropfreiche Dörfer und Häuser bei sonst ganz gleichbleibenden Lebensbedingungen bald Kröpfe bekommen. Wir führen speziell an, daß wir vielfach kropffreie Individuen genau untersucht haben vor und nach einem 4wöchigen Aufenthalt in einer Kropfgegend und die sichere Kropfbildung direkt nachweisen konnten. Und zwar heben wir speziell hervor, daß solche Individuen nichts an ihrer Lebensweise änderten, als daß sie sehr reichlich das herrliche Kropfwasser tranken. Wir führen ferner noch speziell an, daß solches beim Aufenthalte in Hotels und Pensionen geschah, wo nur Fremde aus kropffreien Gegenden sich fanden, also eine Kontaktinfektion ausgeschlossen war. Von ganz besonderer Wichtigkeit sind die sicher beglaubigten Beobachtungen in Italien, Frankreich und Österreich, wo Militärpflichtige durch Trinken von speziellen Kropfbrunnen sich vor der Aushebung Kröpfe antrinken. Dasselbe ist in umgekehrtem Sinne erwiesen; so hat *Kocher* inmitten eines kropfreichen Dorfes einen kropfimmunen Brunnen gefunden und dessen Gebrauch den Kropfkranken mit Erfolg angeraten. Ebenso ist mit Sicherheit nachgewiesen, daß Kropfträger durch Übersiedlung in Orte mit kropffreier Wasserversorgung, ohne Änderung der Lebensbedingungen, ihre Kröpfe verloren haben resp. diese nicht mehr gewachsen oder zurückgegangen sind. Ferner

sind durch die bloße Änderung der Wasserversorgung, allerdings nur bei Zufuhr wirklich kropffreien Wassers, Kröpfe und Kropfendemien verschwunden. Endlich sind durch die direkte Behandlung des Kropfwassers Kröpfe zum Verschwinden gebracht worden: durch Kochen (*Kocher* 1889), Filtrieren (*Carle, Lustig, Mac Carrison*), Dialysieren (*E. Bircher*), durch Entziehung aller Gase, durch Ausfällen aller Kalksalze (*Repin*), durch ultraviolette Strahlen (*Kolle, Stiner*[27]).

Wir möchten von den durch die genannten kropfimmunisierenden Maßnahmen erzielten Resultaten nur diejenigen von *Kocher* erwähnen, die bei strenger Durchführung des Kochens und Vermeidung von ungekochtem Wasser erzielt wurden. *Kocher* verfügt über Beobachtungen von Familien durch eigene Untersuchung, bei denen, trotzdem Eltern, Großeltern beiderseits, Onkel und Tanten beiderseits kropfbehaftet sind, bei allen Kindern, die zum Teil schon erwachsen sind, keine Spur einer Kropfbildung vorhanden ist, trotzdem sie in der Familie unter den gleichen Lebens- und Ernährungsbedingungen aufgewachsen sind, aber niemals ungekochtes Wasser trinken und getrunken haben.

Die Argumente, welche für eine direkte Übertragung von Kropf sprechen, sind demgegenüber viel spärlicher. Es ist in vielen Fällen nachgewiesen, daß in bestimmten Häusern und Familien, an Orten mit Kropfendemie die Häufigkeit und namentlich Intensität der Kropfbildung eine stärkere ist. Für den sporadischen Kropf findet man hie und da einzelne Familien oder auch Wohnungsgemeinschaften befallen. Ferner ist hie und da nachgewiesen, daß diese gehäuften Kröpfe nach Sanierung der Wohnungen resp. Neubauten auch ohne Veränderung der Wasserversorgung vermindert resp. verschwunden sind. Sehr selten ist auch nachgewiesen, daß bei Einwandern Kropfkranker in kropffreie Orte und Familien bei diesen Kröpfe aufgetreten sind (*Kutschera*[26]).

Für **beide** Anschauungen können die allerdings selten beobachteten Kropfendemien in Kasernen, Schulen, Seminarien verwertet werden. Ebenfalls für beide Anschauungen sprechen die Beobachtungen *Mac Carrisons* in Chitral und von *Gaylord, Marine, Lenhart, Marsh* bei Fischen.

Gemäß den so bestimmt und immer wieder auf das Trinkwasser als Träger der Kropfnoxe hinweisenden Beobachtungen haben sich die Forscher zunächst die Frage gestellt: Welcher Natur ist diese Kropfnoxe im Trinkwasser?

Die einen Forscher nehmen an, daß das Kropfvirus dem Wasser schon im Quellgebiet sich beimengt, die anderen, daß es auf dem Wege vom Quellgebiet bis zur Gebrauchsstelle ins Wasser gelangt, drittens wäre noch die Möglichkeit gegeben, daß kein specifisches Virus im Kropfwasser sich findet, sondern dieses nur im Organismus bestimmte chemische Veränderungen erzeugt, welche die Kropfbildung zur Folge haben.

Zuerst wurden bestimmte geologische Formationen, in denen das Kropfwasser seinen Ursprung nimmt, als kropferzeugend beschuldigt von *Bircher, Boussingault, Dürr, Falk, Guerdan, Maffeï, Johannesen, Hoefler,*

Chopinet, Pagenstecher[28], *Sievers*[29], *Virchow, Zoege*[30]. *H. Bircher* hat ganz speziell die marinen Sedimente beschuldigt, und *E. Bircher* nimmt als Kropfnoxe bestimmte, an diese Bodenformation gebundene Toxinkolloide an. Schon von *Kocher* und in neuerer Zeit von *Dieterle, Hirschfeld* und *Klinger*[3], *Hesse, Schittenhelm* und *Weichardt* ist aber nachgewiesen worden, daß die Kropfendemie keineswegs an die genannten geologischen Formationen gebunden ist.

In zweiter Linie wurden bestimmte Materialien, Salze und Metalle, Magnesia, Kalk, Schwefeleisen, Kupferkies im Kropfwasser als kropferzeugend beschuldigt von *St. Lager, Lebour, Granger, Repin,* oder das Fehlen gewisser Substanzen: Kohlensäure, Kochsalz, Phosphate, Jod.

Kocher nahm 1889 an, daß für die Kropfbildung nicht nur die mineralische Beschaffenheit, sondern vielmehr die Beimengung organischer und organisierter Bestandteile von Bedeutung sei. Er wies darauf hin, daß die Kropfbelastung bei Gebrauch stagnierenden oder offen geleiteten Wassers eine stärkere sei.

2. Bakteriologische Kropfforschungen.

Hirsch[32], *Lücke, Ewald* waren die ersten, welche einen bestimmten Infektionskeim als Kropferzeuger annahmen, der sich dem Trinkwasser im Quellgebiet beimische und nach *Ewald* an tellurische Bodenformationen gebunden sei. *Grassi* und *Munaron* glaubten an ein Toxin eines specifischen Mikroben, welche Ansicht *Bircher* zuerst auch hatte, aber dann verließ. Ebenso kommen *Schittenhelm* und *Weichardt* zum Schluß, daß eine parasitäre Infektion des Wassers, die durch gewisse Gesteinsarten begünstigt werde, die Kropfursache sei.

Mac Carrison nimmt eine sekundäre Infektion des Wassers auf dem Wege vom Quellgebiet zur Gebrauchsstelle an, u. zw. am wahrscheinlichsten durch einen specifischen Parasiten oder dessen Toxine. Dieser Ansicht haben sich in neuerer Zeit *Messerli*[33] und *Sasaki* angeschlossen.

Kolle, der zunächst mit allen bekannten Methoden der Bakteriologie nachgewiesen hat, daß es sich nicht um einen pathogenen Mikroorganismus im Kropfwasser handeln könne, glaubt, ähnlich wie *Wilms*[34] und *E. Bircher,* an ein Toxin. Er läßt auch die Möglichkeit zu, daß dieses problematische Strumatoxin des Kropfwassers Enterotoxine erzeuge, welche autointoxikatorisch den Kropf erzeugen würden, was *Blum*[35] für die Genese des Kretinismus schon angenommen hatte. *Messerli* faßt die Sache etwas anders auf, indem er wie *Mac Carrison* die Kropfbildung zwar auch auf eine Infektion, vom Darm ausgehend, zurückführt, wobei aber der Kropf selbst eine relative Vergrößerung der Schilddrüse als entgiftetes Organ darstellen soll. Die Forscher, welche eine Kontaktinfektion als Kropfursache annehmen, glauben ebenfalls an einen Parasiten, der eventuell durch einen Zwischenwirt übertragen wird.

Wie verhält es sich mit dem Nachweis specifischer Kropferreger?

Kocher und *Tavel* hatten seinerzeit nachgewiesen, daß die Kropfwässer, gegenüber den nicht Kropf erzeugenden, einen viel höheren Gehalt an

Mikroorganismen, denen aber nichts Specifisches anhaftete, aufweisen. Dasselbe wurde von *Lustig* und *Carle* gefunden, welche allerdings unter den anderen einen Mikroorganismus konstant fanden. Auch *Mac Carrison* und *Messerli* fanden einen hohen Bakteriengehalt im Kropfwasser. *Kolle* hat mit der schweizerischen Kropfkommission in den Wässern starker Kropfgegenden bis 10mal mehr Mikroorganismen gefunden als im Wasser kropffreier Orte. Auch *Hirschfeld* und *Klinger* geben an, daß sie in einzelnen Experimenten eine bestimmte Bakterienflora fanden. *Klebs, Bircher, Lustig* und *Carle* und neuerdings *Mac Carrison* haben Infusorien und Amöben nachgewiesen, die sich jedoch experimentell nicht als pathogen erwiesen haben.

Im Anschluß an die genannten bakteriologischen Forschungen auf dem Kropfgebiete haben wir noch die Beziehung gewisser Mikroorganismen zur Kropfbildung zu besprechen, weil sie von den Anhängern der parasitären Kropfätiologie als Beweise aufgeführt werden. Bei der von *Carlos Chagas*[36] entdeckten Trypanosomiasis findet man sehr häufig eine vergrößerte Schilddrüse. Bei der akuten Form der Krankheit findet man das Bild der akuten Thyreoiditis, wie sie *de Quervain*[37] beschrieben hat, bei der chronischen Form das Bild der chronischen Thyreoiditis, wie wir sie in dem betreffenden Kapitel beschreiben werden. Es steht im Vordergrund die Zunahme des Bindegewebes und die Verdrängung des Parenchyms, welches seinerseits Desquamation und Kolloidschwund zeigt. Daneben finden sich noch mehr oder weniger zahlreiche Entzündungsherde. Hie und da, namentlich in den akuten Formen, findet man die Trypanosomen selbst in der Schilddrüse, die kleine Cysten um sich bilden (*Novaes* fand keine Parasiten in der Schilddrüse). Diesem histologischen Bilde gemäß findet sich klinisch sehr oft bei der Krankheit Hypothyreose und ausgesprochenes Myxödem, je nach dem Grad der Parenchymzerstörung. Es handelt sich also zunächst hier keineswegs um eine Strumabildung, sondern um eine Thyreoiditis parasitaria, wie sie auch von den meisten Autoren bezeichnet wird. Die Krankheit betrifft allerdings auch Individuen mit Strumen, die dort zum Teil auch endemisch vorkommen, und da die Infektion am häufigsten Kinder betrifft, so bilden sich die Strumen häufig nach der Infektion aus. Dazu kommt noch, daß bei der Häufigkeit der Krankheit und der sekundären Hypothyreose ein hereditärer Einfluß auf die Schilddrüse zu stande kommt (s. u.). *Novaes* gibt ausdrücklich an, daß die Kinder in den infizierten Gegenden eine hypertrophische Schilddrüse haben, wie wir dies in Gegenden mit endemischem Kropf auch finden. Durch das Trypanosoma Cruzi werden in gleicher Weise, wie die Schilddrüse auch andere Organe, Muskeln, Myokard, Hoden, Nebennieren, Uterus, Centralnervensystem, Knochenmark, Lungen, Leber, Lymphdrüsen, Milz, Fett, Unterhaut etc. infiziert. Die Trypanosomen dringen in die Gewebszellen aller Gewebe und vermehrten sich da, und es zeigen sich hier ebenfalls die Folgen der reaktiven und destruierenden Entzündung auf den Organismus.

Diese Befunde sowie die negativen Resultate puncto Kropfbildung bei experimenteller Prüfung der Trypanosomen (*Novaes* fand nur einmal bei einem Affen vergrößerte Follikel mit Kolloid gefüllt und einige desquamierte degenerierte Epithelien) beweisen, daß wir es nicht mit einem kropfpathogenen specifischen Erreger zu tun haben. Es handelt sich um eine Infektion, welche die Schilddrüse in bevorzugter Weise betrifft und ihre Funktion **schädigt**, d. h. erschwert und deshalb der Kropfbildung hauptsächlich aber dem Strumawachstum Vorschub leistet (s. u.).

3. Experimentelle Kropfforschungen.

Auch sie beziehen sich vorzugsweise auf Experimente mit Kropfwasser. Schon in den Achtzigerjahren des vorigen Jahrhunderts haben *H. Bircher, Klebs, Kocher* und *Langhans* Tränkungsversuche bei Tieren gemacht und Tiere in Kropfgegenden gezüchtet. Die Resultate waren zum Teil positiv. Da aber die Beobachtungen am Menschen an Genauigkeit dem Tierexperimente nichts nachgaben (s. o.), so wurden die Tierexperimente lange Zeit wieder verlassen. *Lustig* und *Carle, Grassi* und *Munaron* haben dann wieder größere beweisende experimentelle Serien publiziert. Für die experimentelle Forschung war der Nachweis von großer Bedeutung, daß Fische in Fischzüchtereien und Aquarien zur Kropfbildung neigen (*Plehn*[39], *Pick*[40], *Cameron* und *Vincent*[41], *Marsh* und *Vonwiller*[42], *Gaylord*[43], *Marine* und *Lenhart*[44]). Die Experimente von *Gaylord* und *Marsh* sowie *Marine* und *Lenhart* haben ergeben, daß es möglich ist, bei Forellen Kropf zu erzeugen, indem man sie in Massen in Wasser leben läßt, das nur selten erneuert wird, und daß eine bestimmte Ernährung die Kropfbildung dabei begünstigt. 1910 wurden die Kropfwasserexperimente von neuem aufgenommen von *Wilms* und namentlich *E. Bircher*, welche in der weißen Ratte ein zu Kropfbildung neigendes Objekt fanden. Die Experimente von *Wilms* und *Bircher* wurden seither von einer ganzen Reihe von Forschern fortgesetzt: *Schlagenhofer* und *Wagner v. Jauregg, Repin, Schittenhelm* und *Weichardt, Breitner*[45], *Dieterle, Hirschfeld* und *Klinger*[46], *Blauel* und *Reich*[47], und namentlich von der schweizerischen Kropfkommission unter der Leitung von *Kocher, Kolle, Schmidt* und *Wegelin*. Es geht aus diesen Arbeiten ohneweiters hervor, daß bei Ratten und auch Hunden und Fischen in relativ kurzer Zeit, nach Tränkung mit Kropfwasser, diffuse und auch nodöse Strumen gefunden werden, jedoch tritt diese Kropfbildung keineswegs konstant ein. *Landsteiner, Schlagenhofer* und *Wagner v. Jauregg*[48] sowie *Dieterle, Hirschfeld* und *Klinger* haben auch ohne Tränkung mit Wasser, nach bloßem Aufenthalt an Kropfendemieorten bei Ratten Strumen gefunden, was *Grassi*[49] und *Munaron* schon bei ihren Experimenten an Hunden hie und da nachweisen konnten. Es ist nun zunächst diesen Experimenten vorzuwerfen, daß vorher nicht nachgewiesen ist, daß die Ratten normale Schilddrüsen hatten. Es sind zwar von den Autoren eine Reihe von Kontrolltieren getötet und untersucht worden, wir konnten aber die

Angabe von *Iselin* bestätigen, daß doch auch eine Anzahl von Ratten aus Berlin und Hamburg Strumen haben, wenn sie ankommen, und in zweiter Linie, auch ohne ausgesprochene Kropfbildung, sehr häufig histologisch nicht normal sind. *E. Bircher*[50] ist der einzige Autor, welcher regelmäßig mit absoluter Sicherheit Kropf experimentell erzeugen konnte. Allen anderen Autoren ist es am Kropforte und entfernt davon keineswegs konstant gelungen, nur häufiger an Orten intensiver Kropfendemie.

Abgesehen von diesen Experimenten, welche einerseits die Möglichkeit der experimentellen Übertragung der Kropfnoxe durch das Wasser, anderseits durch andere, eventuell Kontaktübertragung beweisen, sind noch auf andere Weise Strumen experimentell erzeugt worden.

Bei der pathologischen Anatomie werden eine ganze Reihe von physiologischen und pathologischen Einflüssen besprochen, welche eine Strukturveränderung in der normalen Schilddrüse erzeugen, die, insofern sie eine Vergrößerung des Organs zur Folge haben, als kropferzeugend angesprochen werden können, da wir ja jede Vergrößerung der Thyreoidea als Struma bezeichnen. Es hängt eben allen den experimentellen Versuchen über Kropferzeugung der Mangel an, daß nicht nachgewiesen ist, ob wir es mit einer progressiven Erkrankung zu tun haben oder nur mit einer reaktiven Vergrößerung des Organs. So konnten *Marine* und *Lenhart* nachweisen, daß bei jodfreier, reiner Fleischernährung eine Vergrößerung der Schilddrüse sehr bald eintritt. *Kocher* und *Wegelin* konnten dasselbe bei ihren Tierexperimenten vermittelst reiner oder fast ausschließlicher Eiweißernährung feststellen. Eine Vergrößerung der Schilddrüse wurde auch durch Infektionen und Intoxikationen erzeugt, namentlich sind es Enterotoxine, welche eine Vergrößerung des Organs zur Folge haben können (*Marine, Lenhart*). *Th. Kocher* hat auch durch Enterotoxine in Form von Eiweißabbauprodukten Vergrößerungen der Schilddrüse erzeugt. *Mac Carrison* hat durch Mikrobenkulturen aus den Faeces Kropfkranker oder durch ein Filtrat aus deren Faeces Strumen erzeugen können.

Im Anschluß an diese Experimente ist der therapeutische Nutzen zu erwähnen, den *Mac Carrison* durch Verabfolgung von großen Dosen von Thymol innerlich und durch ein aus Darmbakterien Kropfkranker hergestelltes Vaccin erzielte. Diese Beobachtungen wurden von *Messerli* bestätigt, welcher neuerdings den günstigen Effekt der Desinfektion des Darms auf die Struma nachgewiesen hat.

Aus diesen experimentellen Kropfforschungen wäre am ehesten auf ein Kropftoxin zu schließen, jedoch haben uns die Experimente in der Erkenntnis desselben noch nicht viel weiter gebracht.

4. Pathologisch-anatomische Kropfforschungen.

Es sind hier zunächst 2 Befunde vorauszuschicken. Einmal wurde durch vergleichende histologische Untersuchungen von Schilddrüsen von Orten

ohne Kropfendemie und mit Kropfendemie nachgewiesen, daß Knotenbildungen sich auch in sonst normalen Schilddrüsen in kropffreien Gegenden finden (*Clerc*[38], *Davidsohn*[52], *Krämer, Klöppel*[53], *Wegelin*). Zweitens wurde, namentlich durch vergleichende Untersuchungen embryonaler und jugendlicher Schilddrüsen, nachgewiesen, daß die Schilddrüse in Gegenden mit Kropfendemie im Durchschnitt größer und schwerer ist als die Schilddrüsen gleichaltriger Individuen aus kropfendemiefreier Gegend. Ferner finden sich in den Schilddrüsen aus Kropfgegenden mehr und größere Knotenbildungen (*Clerc, Hesselberg*[54], *Isenschmid*[55], *Klöppel, Langhans, Sanderson*[56]). Was die Knoten anbetrifft, so wurde ihre Entstehung von *Wölfler*[57] auf eine Wucherung des embryonalen Keimgewebes zwischen den Drüsenläppchen zurückgeführt. *Hitzig*[59] und *Michnaud*[60] negierten überhaupt das Vorhandensein von Keimgewebe und nahmen für alle Knoten die Entstehung aus dem Epithel normaler Schilddrüsenbläschen an. Gegenwärtig steht die Mehrzahl der pathologischen Anatomen auf dem Standpunkt, daß beide Entstehungsarten der Knoten zu Recht bestehen (s. u.).

Von Wichtigkeit ist der Befund von Knoten in Schilddrüsen kropffreier Gegenden deshalb, weil er uns berechtigt, anzunehmen, daß die primäre Entstehung der Knoten von der speziellen Kropfursache unabhängig ist. Aus den genannten 2 Beobachtungen der neueren Zeit muß geschlossen werden: einmal daß zwischen Struma diffusa und nodosa in ätiologischer Beziehung ein kapitaler Unterschied nicht besteht und zweitens daß die Kropfnoxe schon fötal, wesentlich im Sinne des Wachstums des normalen und knotigen Schilddrüsengewebes, einwirkt. Es fragt sich hier nur, inwieweit wir es mit congenitalen und inwiefern mit direkten Einflüssen der Kropfnoxe zu tun haben. Der Umstand, daß mehr Knoten in den Drüsen aus Kropfgegenden sich finden, spricht für eine congenitale Einwirkung. Es erheben sich nun des weiteren zwei Fragen:

1. Finden sich in den größeren Schilddrüsen aus Kropfgegenden bestimmte konstante histologische Veränderungen gegenüber, ceteris paribus, gleichen Schilddrüsen aus Orten ohne Kropfendemie? *Hesselberg* fand in den Schilddrüsen in der fötalen Periode und den ersten Lebensmonaten histologisch keinen Unterschied, ob sie aus Kropfgegend oder kropffreiem Orte stammten. Struma congenita teleangiectodes, in der eine Hyperplasie des Gefäßsystems, neben der Parenchymhyperplasie sich findet, fand sich auch in kropffreien Gegenden, allerdings häufiger in Kropfgegenden. Nach den ersten Lebensmonaten fanden *Klöppel, Isenschmid, Langhans, Sanderson, Wegelin* gewisse histologische Veränderungen in den durchschnittlich schwereren Schilddrüsen gleichaltriger Individuen. In Kropfgegenden fanden sich kleinere Bläschen, mehr sehr große Kerne, häufiger Desquamation, häufiger kompaktes Kolloid, seltener Kolloid in den Lymphbahnen, häufiger und früher Arteriosklerose der Schilddrüsengefäße. Es ist jedoch von wesentlicher Bedeutung, daß diese Veränderungen keineswegs konstant sind in

den Drüsen in Kropfgegenden und daß man alle Übergänge von den einen zu den anderen Drüsen findet. Ferner kommen diese histologischen Veränderungen, wenn auch viel seltener oder wenigstens später, doch auch sämtliche, in den Schilddrüsen kropffreier Länder vor.

Es fragt sich nun: Können wir diese congenitale Vergrößerung der Schilddrüse in Kropfgegenden, die vielfach, aber nicht konstant, gewisse histologische Unterschiede gegenüber den kleineren Drüsen kropfendemiefreier Gegenden aufweist, als Kropf bezeichnen resp. als beginnende Strumabildung infolge der intrauterin einwirkenden Kropfnoxe? Da wir die Veränderung nicht konstant und namentlich alle Übergänge finden, so glauben wir eine solche Annahme nicht ohneweiters bestätigen zu dürfen. Es wäre auch unter diesen Umständen nicht möglich zu sagen, welche Drüse als normal zu bezeichnen ist und wo das Pathologische resp. die Kropfbildung anfängt. Ferner wissen wir, daß eine ganze Reihe von Einflüssen physiologischer und pathologischer Art in kropffreien und kropfreichen Gegenden die Schilddrüse in gleicher und ähnlicher Weise histologisch beeinflussen resp. verändern können (s. pathologische Anatomie).

2. Wie verhält sich die Histologie der experimentell erzeugten Strumen, verglichen mit derjenigen des menschlichen Kropfes? *E. Bircher*[61] hat die Histologie an Hand seiner experimentell erzeugten Rattenstrumen genau beschrieben und *Langhans, Wegelin*[62], *Blauel, Reich, Mac Carrison, Sasaki*[51], *Messerli* und wir haben seine Befunde im großen und ganzen bestätigt. Es fanden sich nodöse und diffuse Strumen. Die ersteren viel seltener als die letzteren. Meist nur vereinzelte Knoten. Die Knoten zeigten den histologischen Bau menschlicher Strumaknoten, meist sog. Adenomknoten. Die Seltenheit der Knoten in der Rattendrüse erklärt *Wegelin* aus dem Fehlen des interlobulären Stromas in der normalen Rattenschilddrüse. Die diffusen Strumen zeigten Zeichen von Epithelwucherung, manchmal Epithelkerne mit Mitosen, öfters Drüsenschläuche und Papillen und zahlreiche kleine Drüsenbläschen, welche als neugebildete Bläschen angesehen werden müssen, und daneben in zahlreichen Drüsen Epitheldesquamation und Kerndegeneration und Kolloidschwund. Die Veränderungen fanden sich aber nicht konstant und wir müssen hier beifügen, daß wir in ganz normal großen Rattenschilddrüsen von Berlin und Hamburg schon bei der Ankunft dieselben diffusen histologischen Veränderungen hie und da gefunden haben. Aus diesen histologischen Befunden, welche eine entschiedene und weitgehende Ähnlichkeit mit denjenigen haben, die beim Menschen nach Infektionen und Intoxikationen beobachtet werden und auch experimentell erzeugt werden können (*de Quervain*), schließen *E. Bircher* und *Wegelin* zurück auf ein Toxin als Kropfursache, welches eine Schädigung des Epithels und eine regenerative epitheliale Hyperplasie in der Schilddrüse erzeugt.

Welches sind nun demgegenüber die histologischen Charaktere der menschlichen Struma? Wir haben zu berück-

sichtigen die Veränderung des diffusen Anteils und die Veränderung der congenital, auch in kropffreien Gegenden, angelegten Knoten durch die Kropfnoxe. Da ist vor allem zu bemerken, daß die Veränderungen im diffusen Teil und in den Knoten ziemlich analoge sind. Als Hauptveränderungen finden wir:

a) eine Zunahme und Eindickung des Bläscheninhalts des (Kolloids) und eine verminderte, offenbar erschwerte Ausscheidung dieses Kolloids;

b) eine epitheliale Hyperplasie, welche zu einer Vermehrung der Zellen, Vergrößerung der Bläschen und Bläschenneubildung, also zur Vergrößerung der Knoten und der diffusen Drüsenpartien führt;

c) in dritter Linie und erst nach den unter *a* und *b* genannten Hauptcharakteren finden wir degenerative Veränderungen, also sekundäre Strumacharaktere am Bindegewebe, Epithel und Kolloid. Sie beruhen einesteils auf der vermehrten Ansammlung und Eindickung des Kolloids, der eine Schädigung des Epithels und Platzen und Konfluieren der Drüsenbläschen folgt, andernteils auf sekundären Circulationsstörungen in der Drüse, namentlich Stauung und Blutung, endlich auf chemischen Veränderungen. Es ist nun vor allem zu bemerken, daß die histologischen Veränderungen, die wir in den diffusen Partien der experimentell erzeugten Strumen, und diejenigen, die wir in den jugendlichen Drüsen in Kropfendemiegegenden finden, nämlich Desquamation des Epithels und Kerndegeneration, in den menschlichen Strumen ganz spärlich oder gar nicht vorhanden sind. Nur die epitheliale Hyperplasie findet sich in menschlichen Strumen häufig, wie in den experimentellen und in den jugendlichen Drüsen aus Kropfendemiegegenden; jedoch auch sie findet sich keineswegs in allen Strumen. Von einer vollständigen Analogie darf man jedenfalls nicht sprechen. *Wegelin* nimmt an, daß eine totale Schädigung der Schilddrüse durch ein Kropftoxin analog anderen Infektionen und Intoxikationen stattfinde, welche in der Schilddrüse eine regenerative fortschreitende Hyperplasie, den Kropf auslöse. Die Schädigung komme also in den fötalen, nicht funktionierenden Schilddrüse zu stande. Die Kolloidansammlung, die auch nach diesem Autor eine Vergrößerung der Schilddrüse resp. Kropf erzeugt, führt er auf Pubertät und Gravidität zurück. Wir glauben, daß, abgesehen davon, daß durch *Fenger* nachgewiesen ist, daß die fötale Schilddrüse funktioniert, daß ferner ein Kropf in jedem Alter entstehen kann, vornehmlich bei Einwandern in Kropfendemiegegenden, es ohne Herbeiziehung von künstlichen, unbewiesenen Annahmen nicht angeht, die histologischen Veränderungen in der menschlichen Struma als Regeneration infolge eines Kropfvirus oder Toxins im Sinne anderer Bakterien und Bakterientoxine aufzufassen.

Wir müssen uns begnügen zu sagen, daß wir pathologisch-anatomisch bei Kropfbildung eine umschriebene oder diffuse glanduläre Hyperplasie finden, die aber pathologisch-physiologisch nicht ohneweiters als funktionelle Hyperplasie aufzufassen ist, denn sie geht in weitaus der Mehrzahl der Fälle mit Vermehrung resp. Retention und Eindickung des

Bläscheninhalts einher. Dazu kommen umschriebene oder diffuse Degenerationserscheinungen, die als sekundäre zu bezeichnen sind und sich zum Teil auf sekundäre Ursachen zurückführen lassen. Experimentell findet man nur bei einem Teil der Versuchstiere pathologisch-anatomische Veränderungen, die denjenigen in der menschlichen Struma analog sind. Ob wir anatomisch berechtigt sind, die größeren resp. schwereren Schilddrüsen in Kropfendemiegegenden als Strumen zu bezeichnen, ist die Frage. Funktionell können wir sie jedenfalls nicht als pathologisch bezeichnen. Die Desquamation und Kerndegeneration, sowie den Kolloidschwund, dürfen wir nicht als Characteristica für Struma bezeichnen, da wir sie nur ausnahmsweise und spärlich, auch bei beginnenden menschlichen Strumen nicht häufiger finden. Wir hatten Gelegenheit, Strumen zu untersuchen, die nach einem Aufenthalt von wenigen Wochen an kropfendemischen Orten entstanden waren, von Individuen, die aus kropffreier Gegend und Familie, vorher klinisch untersucht, nicht vergrößerte Schilddrüse darboten, die nach mehreren Wochen histologisch glanduläre Hyperplasie mit vergrößerten Bläschen, vermehrtem und konsistentem Kolloid darboten, ohne jede Spur von Desquamation, Kerndegeneration oder Kolloidverflüssigung.

Angesichts der Unvollkommenheit der experimentellen Kropfforschung hat *Wegelin* seine frühere Annahme (Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte) modifiziert. Er ist jetzt eher geneigt, die glanduläre Hyperplasie, welche der Kropf darstellt, als eine funktionelle und nicht regenerative anzusehen und sie zurückzuführen auf einen vermehrten Anspruch der antitoxischen Funktion der Schilddrüse, hervorgerufen durch die Kropfursache, für welche er ein Bakterio- oder Stoffwechseltoxin annimmt, welches die Schilddrüse entgiften muß und deshalb hypertrophiert. Die degenerativen Veränderungen des Kropfes glaubt er jetzt auch eher als sekundär auffassen zu müssen, nimmt aber an, daß das Kropfgift in kleinen Dosen auf das Schilddrüsenepithel als Wachstumsreiz wirkt, in großen Dosen dieses Epithel schädigt.

5. Klinisch-therapeutische Kropfforschungen.

Diese sind zwar zum großen Teil nicht als Forschungen, sondern als praktische Beobachtungen an den Kropfkranken gemacht worden. Das, was mehr allgemeine therapeutische Maßnahmen anbetrifft und auch das, was sich auf das Trinkwasser bezieht, haben wir im vorhergehenden schon erwähnt. Es haben sich daraus sichere Anhaltspunkte ergeben für die Bedeutung des Trinkwassers für den Kropf, aber auch für den Einfluß allgemein hygienischer Maßnahmen auf die Kropfbildung.

Was den Einfluß von Medikamenten auf den Kropf, dessen Entwicklung und dessen Wachstum anbelangt, so handelt es sich fast ausschließlich um 2 Arten pharmazeutischer Präparate: 1. das Jod und die jodhaltigen Medikamente und 2. die Präparate aus Tierschilddrüsen und deren Derivate, also 2 der normalen Schilddrüse nah verwandte Substanzen. Von anderen Präparaten der Pharmakologie haben nur sehr wenige gegen Kropf Anwendung gefunden

und auch diese nur beschränkte, da die Wirkung eine meist ganz unbefriedigende war. Arsen, Eisen und Phosphor sind die einzigen, die hie und da mit Erfolg angewandt wurden. Bei den ersteren handelt es sich nur um die Besserung des Allgemeinbefindens, welche eine vorübergehende Verkleinerung oder Wachstumsstillstand eines beginnenden Kropfes zur Folge haben kann, z. B. bei anämischen Individuen in der Pubertätszeit. Der Befund *Gautiers* von Arsen als normalem Bestandteil der Schilddrüse hat sich nicht bestätigt. Phosphor hat im allgemeinen keine größere Wirkung auf den Kropf, in besonderen Fällen dagegen ist eine solche sicher konstatiert worden (*Kocher*).

Zweifellos geht aus unseren Beobachtungen und Untersuchungen hervor, daß Phosphor zugleich mit Jod verabfolgt eine verstärkende Wirkung des letzteren zur Folge hat, wohl namentlich deshalb, weil es den toxischen Wirkungen des Jods entgegenwirkt (s. hierüber bei Basedow).

Die Erfolge der Jod- und Thyreoideapräparate bei Struma sind ähnliche, aber keineswegs analoge. Mit den Thyreoideapräparaten läßt sich ein Wachstumsstillstand und vielfach eine Verkleinerung eines Kropfes erzeugen. Die Wirkung dauert nur, solange die Medikation fortgesetzt wird. Die Thyreoideapräparate können die Epithelwucherung, das Paradigma der Kropfbildung, hintanhalten; sie wirken durch Verminderung der Vascularisation verkleinernd auf die Kröpfe. Sie wirken nicht direkt auf sekundär veränderte Strumen oder Kropfteile und nicht auf die sekundären Wachstumsursachen der Kröpfe (s. u.).

Das Jod, dessen Wirkung auf die Struma wir in jahrelangen Untersuchungen studiert haben, wirkt verkleinernd auf die Struma durch die Erleichterung der Resorption des eingedickten Schilddrüsenbläschenmaterials. Es wirkt aber auch auf die Epithelwucherung rückbildend und dieselbe hintanhaltend. *Th. Kocher* hat schon seit den Achtzigerjahren des vorigen Jahrhunderts, ebenso wie er durch die Sterilisation des Trinkwassers in Kropffamilien eine Progenitur mit normalen Schilddrüsen erzeugen konnte, durch eine sehr frühe Jodbehandlung der Kinder in Kropffamilien, dieselben kropffrei erhalten können. Experimentell ist mit aller Sicherheit, namentlich von *Marine* und *Lenhart*, nachgewiesen worden, nicht nur, daß jodfreie Nahrung Kropf erzeugt, daß Jodbehandlung oder jodhaltige Nahrung diese Kröpfe zum Verschwinden bringt, sondern Jod, prophylaktisch gegeben, die experimentelle Kropfbildung verhindert. Das letztere hat auch die schweizerische Kropfkommission bei den experimentellen Rattenstrumen festgestellt. Siehe auch die neueren Vorschläge zur Kropfprophylaxe mit Jod in den Schulen (*Kocher, Roux, Klinger, Galli-Valerio,* Korr. f. Schw. Ä. 1917/18).

6. Chemische Kropfforschungen.

Über die chemischen Untersuchungen des Kropfwassers in bezug auf die Strumaätiologie wurde schon oben berichtet. Sie haben nur quantitative und nicht konstante Resultate gezeitigt. Von besonderem Interesse sind die

Untersuchungen der Trinkwässer resp. Kropfwässer auf ihren Jodgehalt. Schon bevor das Jod als normaler Bestandteil der Schilddrüse nachgewiesen wurde, ist namentlich von *St. Lager,* angesichts der von *Coindet* entdeckten Wirkung des Jods auf die Kröpfe, der Jodmangel als Ursache der Kropfbildung angenommen worden. Da nun das Trinkwasser eine der hauptsächlichsten Bezugsquellen des Jods für den menschlichen Organismus darstellt und seine Beziehung zur Kropfbildung schon bekannt war, so lag es auf der Hand, einen geringen oder fehlenden Jodgehalt des Kropfwassers als Kropfursache zu vermuten (*Prevost, Chatin, Marchand, Hunziker*). Die Untersuchungen der Kropfwässer haben jedoch in dieser Beziehung keine sicheren Resultate ergeben. Jod ist zwar vorhanden, aber ob seine Quantität verändert ist, ließ sich kaum sagen, aus dem ganz einfachen Grunde, weil bei den minimalen Quantitäten des vorhandenen Jods die Methoden der Jodbestimmung keine einwandfreien Resultate gaben. *Hunziker*[63] schließt auf Jodarmut des Wassers im Gebirge, weil hier eine stärkere Ausschwemmung und raschere Abfuhr der leicht löslichen Jodsalze stattfindet, infolge der stärkeren Niederschläge im Gebirge und infolge des schnelleren Ablaufes des Wassers.

Nach der Entdeckung des Jodgehaltes der Schilddrüse und der mehr oder weniger specifischen Bindung des Schilddrüsenjods an Eiweißkörper wurden auch chemische Untersuchungen an Kröpfen gemacht und die Resultate mit den Analysen normaler Drüsen verglichen. Es haben sich nur sehr wenige Autoren mit solchen Untersuchungen befaßt und die Vergleiche sind rein quantitative. Während *Baumann,* der Entdecker des Jods in der Schilddrüse, sowie *Roos, Weiß, Monéry* und *Jolin* die Strumen im allgemeinen weniger jodhaltig fanden als normale Drüsen, hat *Oswald* nachgewiesen, daß es eine sehr stattliche Zahl von Strumen gibt, welche mehr Jod als eine normale Schilddrüse enthalten. Wir haben eine große Zahl Strumen chemisch untersucht und namentlich einerseits den histologischen Bau der Struma berücksichtigt und die künstliche Jodzufuhr und anderseits auch verschiedene Teile einer Struma nebeneinander untersucht. Es geht aus unseren chemischen Untersuchungen der Strumen zunächst hervor, daß der Jodgehalt der Kröpfe ein sehr verschiedener ist und innerhalb viel weiterer Grenzen schwankt als der Jodgehalt normaler Schilddrüsen. Es gibt eine große Anzahl Strumen, welche kein Jod enthalten oder, sagen wir besser, nicht nachweisbare Mengen Jod, und Strumen, welche von kaum meßbaren Spuren bis 1 und 2 *dg* Jod enthalten, während die normale Schilddrüse 1 bis 6 *mg* Jod enthält. Die Struma nodosa enthält durchschnittlich viel weniger Jod, als die Struma diffusa, aber bei beiden Arten von Strumen gibt es jodfreie resp. sehr jodarme und sehr jodreiche Strumen. Wenn wir aber die künstliche Jodzufuhr, welche bei der so verbreiteten Jodbehandlung des Kropfes so häufig mitspielt, in Betracht ziehen, so zeigt es sich, daß die Knotenstrumen, ohne vorherige Jodbehandlung bedeutend jodärmer sind als solche mit Jodbehandlung, aber mehr als das, daß ihr Jodgehalt meist unter dem Jodgehalt normaler Schilddrüsen

steht, trotz der so stark vermehrten Parenchymmenge. Dazu muß aber gleich bemerkt werden, daß nicht etwa die Degeneration der Knoten, welche ja etwas außerordentlich Häufiges darstellt (s. pathologische Anatomie), schuld ist an dem geringen Jodgehalt der Knotenstrumen. Wir haben die einzelnen Teile der Knotenstrumen gesondert untersucht und so nachgewiesen, daß das Gewebe eines Knotens, welches genau denselben histologischen Bau, wie das den Knoten umgebende Drüsengewebe zeigt, bedeutend weniger jodhaltig ist als dieses. Dagegen ist auch das Gewebe der Knoten fähig, Jod bei künstlicher Zufuhr reichlich aufzunehmen und zu speichern. Es konnte ferner nachgewiesen werden, daß entsprechend der Degeneration des Knotengewebes der Jodgehalt abnimmt. Für Adenomknoten, welche bloß aus undifferenzierten Zellsträngen und -nestern bestehen, wurde nachgewiesen, daß sie kein Jod enthalten, sobald aber ein Teil des Gewebes zu Bläschen differenziert ist, enthalten auch die Adenomknoten Jod. Die Angabe *Oswalds,* wonach der Jodgehalt einer Struma (Knoten und diffuse Gewebe) überhaupt, genau proportional dem vorhandenen Kolloid gehe, ist nicht richtig. Wir haben mehrfach in jodfreien Strumen ziemlich viel Kolloid gefunden und sehr oft in sehr kolloidreichen Strumen sehr wenig Jod. Das hingegen ist richtig, daß in jeder jodreichen Struma sich viel Kolloid findet und daß in dieser Beziehung sich Knotenstrumen und diffuse Kröpfe gleich verhalten. Es geht daraus hervor, daß die Speicherung des Jods im Kolloid stattfindet.

Die chemischen Untersuchungen der Kröpfe, welche außer dem Jod noch anderes berücksichtigen, sind außerordentlich spärlich. Es interessieren hier hauptsächlich die Eiweißkörper, da das Jod in der Schilddrüse mehr oder weniger fest an Eiweiß gebunden ist. *Baumann* und seine Schüler, namentlich *Oswald,* haben auch Kröpfe auf ihren Eiweißgehalt untersucht. *Oswald* fand in Strumen einen höheren Gehalt an Eiweiß, als in normalen Drüsen, u. zw. proportional dem Kolloid- und Jodgehalt der Kröpfe. Mit der Degeneration der Kröpfe nimmt ihr Eiweißgehalt ab. Jedoch fand *Oswald,* daß das Eiweiß aus Kröpfen prozentual weniger Jod enthält als dasjenige aus normalen Schilddrüsen. *Oswald* hat aus seinen Untersuchungen geschlossen, daß sich neben dem jodhaltigen, jodfreies Eiweiß in den Strumen befinde, das angesichts des geringeren Jodgehalts des gesamten Kropfeiweißes, also in Strumen, reichlicher vorhanden sei. Das jodfreie Schilddrüseneiweiß soll sich in den Zellen befinden. Das jodaffine Eiweiß der Schilddrüse und der Kröpfe ist ein Globulin.

Wir haben ebenfalls die Eiweißstoffe in sehr zahlreichen Kröpfen bestimmt und gefunden, daß allerdings ihre Menge in Kröpfen unter Umständen eine sehr bedeutende sein kann; sie geht ziemlich proportional mit der Menge des Kolloids, aber nicht proportional mit der Menge des vorhandenen Jods. Sobald Degenerationserscheinungen des Strumagewebes vorhanden sind, nimmt der Eiweißgehalt ab. Auch das mit Hämatoxylin färbbare, dicke, oft geschichtete Kolloid enthält weniger Eiweiß. Das Globulin der Kröpfe ist nun in weitaus der

Mehrzahl der Strumen weniger jodhaltig als dasjenige normaler Drüsen. Ganz besonders jodarm ist, entsprechend dem geringen Gesamtjodgehalt dieser Kröpfe, das Globulin aus Strumen, welche niemals mit Jod behandelt wurden.

In den mit Jod behandelten Kröpfen ist, wie oben angegeben, der Jodgehalt ein verschiedener, aber meist viel höherer, als in Strumen ohne künstliche Jodeinwirkung. Er ist absolut oft sehr hoch, relativ aber meist geringer als in der normalen Drüse. Der Globulingehalt ist dabei oft absolut vermehrt, der Jodgehalt des Globulins ist aber niedriger, als in normalen Drüsen. Jedoch besteht wiederum keine absolute Proportionalität zwischen Größe der Struma, Globulingehalt und Jodgehalt, denn es kommt darauf an, ob die künstliche Jodzufuhr kurz oder länger vor der Untersuchung stattgefunden hat und namentlich, ob durch diese Jodbehandlung der Kropf sich verkleinert hat oder nicht.

Wir haben auch das phosphorhaltige und jodfreie Eiweiß, das nach *Oswald* auch im Kolloid vorhanden ist, in den Kröpfen bestimmt. Wir müssen zunächst vorausschicken, daß es ein großer Irrtum ist, zu glauben, daß die Hauptmenge der phosphorhaltigen Eiweißkörper in der Schilddrüse und in den Strumen in den Zellen resp. Zellkernen vorhanden ist. Eine Struma, welche sozusagen kein Kolloid enthält, sondern ganz parenchymatös ist, mit durchwegs gut erhaltenen Bläschen, Zellen und Kernen, enthält viel weniger Phosphoreiweiß (Nuclein oder Nucleoproteid) als eine gleich große Struma, welche reichlich Kolloid in den Bläschen enthält. Ferner enthalten Strumen mit degeneriertem, Hämatoxylin färbbarem Kolloid weniger Nucleoproteid als gleich schwere Kröpfe mit basophilem gewöhnlichen Kolloid bei gut erhaltenem Parenchym in beiden Strumen. Gewiß enthalten große Kröpfe mehr Nucleoproteid als kleine, aber der Gehalt geht, auch wenn keine degenerierten Teile sich finden, keineswegs proportional der Menge des Parenchyms, ebensowenig wie der Globulingehalt mit der Größe des Kropfes ganz proportional geht. Das Kolloid der Kröpfe enthält mehr Nucleoproteid als dasjenige normaler Schilddrüsen. Der Nucleoproteidgehalt geht nicht proportional mit dem Globulingehalt der Kröpfe. Bei Vorhandensein von stark jodhaltigem Globulin ist weniger Nucleoproteid vorhanden, bei wenig jodhaltigem Globulin ist mehr Nucleoproteid vorhanden, unabhängig von der Menge des vorhandenen Globulins. Damit stimmt auch der geringere Nucleoproteidgehalt in normalen Drüsen, in denen ja, wie wir sahen, das Globulin stärker jodhaltig ist als in Strumen. Insofern besteht ein Antagonismus zwischen Jod- und Phosphorgehalt, den wir schon 1902 hervorgehoben haben.

Bevor wir aus diesen bisher vorliegenden Forschungen über die Ätiologie der Struma die Kropfursache zusammenfassend beurteilen, ist es notwendig festzulegen, was wir unter dem Begriff Kropf verstehen.

a) Der anatomische Begriff „Kropf".

Unter Struma verstehen wir eine fortschreitende Vergrößerung der Schilddrüse, die sich charakterisiert:

1. durch eine Wucherung des Epithels. Diese Wucherung betrifft entweder die ganze Drüse gleichmäßig oder bestimmte Teile der Schilddrüse in besonderem Maße. In Kropfgegenden werden besonders die Partien betroffen, welche schon in normalen Schilddrüsen differenzierte Herde oder Knoten bilden (*Wölfler*sche interlobuläre Zellnester, zentrale Drüsengänge normaler Läppchen [*Michaud, Hitzig*]); sie zeigen bei Kropfbildung stärkere Wucherung als das umgebende Drüsengewebe. Die Epithelwucherung führt zu einer Vergrößerung der Zellen und Bläschen und zu Neubildung von Drüsenbläschen. Auch in den Knoten kommt es zur Neubildung von echten Drüsenbläschen mit Lumina, jedoch kann das Knotengewebe auch mehr metaplastisch, tumorähnlich wuchern, in Form von bloßen Zellsträngen und Zellnestern, von soliden Follikeln und Schläuchen (Adenome).

2. Durch vermehrte Bildung und Ansammlung von Bläscheninhalt (Kolloid). Die neugebildeten Zellen und Bläschen der Struma haben die Fähigkeit, Kolloid zu bilden und zu speichern. Auch die neugebildeten Zellen in den Knoten besitzen diese Fähigkeit, je mehr, je höher sie differenziert sind. Alle Zellen der Kropfknoten jedoch haben dieses Vermögen nicht, es gibt Knoten, welche keine Follikel mit Lumina aufweisen, wo also keine Sekretion und Kolloidspeicherung stattfindet.

Zu der Kolloidbildung und Ansammlung in den Strumabläschen ist zu bemerken, daß dieselbe zwar durchwegs in der Struma stärker ist als in der normalen Schilddrüse, daß aber auch hier Unterschiede bestehen, z. B. je nach dem Alter des Kropfpatienten, wie ja auch in der Norm der Kolloidgehalt der Schilddrüse unter bestimmten Einflüssen, z. B. mit dem Alter wechselt (s. pathologische Anatomie).

3. Durch Degenerationserscheinungen an dem gewucherten Parenchym. Hier müssen wir unterscheiden zwischen primären und sekundären Degenerationszeichen. Die sekundäre Degeneration ist das Hauptcharacteristicum der Knotenstruma und läßt sich, wie in der pathologischen Anatomie zu ersehen ist, auf das abnorme Verhalten des Stromas und der Gefäße der Knoten zurückführen. Aber auch in diffusen Strumen gibt es sekundäre Veränderungen. Durch die zunehmende Kolloidansammlung in den Bläschen der Struma kommt es sekundär zu einer Schädigung des Bläschenepithels, zu einer Abplattung und Druckatrophie und zu einer Verschmelzung der Follikel; so entstehen Kolloidcysten und knotenähnliche Bildungen, welche von den eigentlichen sog. Kolloidknoten, in denen durch vermehrte Kolloidansammlung dasselbe entstehen kann, zu trennen sind.

Anders verhält es sich mit den primären Degenerationserscheinungen in den Kröpfen. Ihr Nachweis ist ein weit schwierigerer, da man so selten in den Fall kommt, die Strumen ganz im Beginn ihrer Entstehung zu untersuchen. Man hat deshalb zur Überbrückung dieser Lücke die experimentell erzeugten Strumen herbeigezogen. Wir haben oben über den Wert dieser Untersuchungen gesprochen. So weitgehend auch die Analogie dieser experimentellen Kröpfe mit den menschlichen sein mag, so sind es gerade die Degenerationserscheinungen der experimentellen Strumen, welche in beginnenden menschlichen Strumen fast immer fehlen. *Langhans* und seine Schule haben in einer Serie von Arbeiten genaue vergleichende Untersuchungen von Schilddrüsen kropfendemiefreier Gegenden mit solchen aus Strumagegenden gemacht. Es hat sich dabei gezeigt, daß schon die fötalen und auch die kindlichen Drüsen aus Kropfländern größer und schwerer sind, als gleichaltrige Drüsen in kropfendemiefreien Ländern. Bezeichnet man nun diese Drüsen, was ja dem Sprachgebrauch für „Kropf" entspricht, als Strumen, so ergibt sich hier ein Material, das wir, weil ganz jugendliche Individuen betreffend, als beginnende Kröpfe bezeichnen können. Es ist ja zweifellos, daß Kropf schon in utero entstehen kann (*Marin* hat solche auch experimentell erzeugen können), daß aber jede Struma ihre Entstehung im fötalen Leben nehme, ist nicht richtig. Für die Gegenden mit Kropfendemie dürfte es wohl stimmen. Sehen wir nun aber, wie es mit den primären Degenerationserscheinungen, neben den vorhandenen Wucherungsprozessen, in diesen jugendlichen Strumen steht, so finden sie sich keineswegs nur in diesen, sondern auch in den, nicht vergrößerten, Drüsen aus kropfendemiefreien Gegenden. Ferner finden sie sich keineswegs in allen vergrößerten Drüsen der Kropfländer, nur sind sie hier viel häufiger und stärker als in jenen. Wir können die primären Degenerationszeichen also nicht als Specificum der Kropfbildung ansehen, sondern charakteristisch für das gewucherte Parenchym der Struma ist nur das, daß es **stärker** und **leichter** auf Schädigungen **reagiert** resp. leichter degeneriert, als normales Schilddrüsengewebe. Im Anschluß hieran sei noch erwähnt: daß die Knoten oder, sagen wir besser, die Knotenanlagen in den Drüsen aus Kropfendemieländern sich häufiger und zahlreicher finden und daß die Altersveränderungen sich früher finden, als in Drüsen aus kropfendemiefreien Gegenden; daß also in der Schilddrüse in Kropfländern sich das weniger differenzierte Gewebe in größerer Quantität findet und daß das kropfige Schilddrüsengewebe mehr und früher zur Degeneration neigt.

Damit hätten wir das anatomische Characteristicum für das, was wir als Kropf bezeichnen, soweit es wenigstens für die Beurteilung der Ätiologie in Betracht kommt, kurz zusammengefaßt.

b) Der physiologische Begriff „Kropf".

Wir haben oben gesehen, daß in Kropfendemieländern die Schilddrüsen überhaupt größer und schwerer sind, als diejenigen gleichaltriger Individuen

in kropfendemiefreien Gegenden und daß wir, dem dermaligen Sprachgebrauch gemäß, diese vergrößerten Drüsen als „Kröpfe“ bezeichnen müssen. Wir haben allerdings darauf aufmerksam gemacht, daß wir alle Übergänge finden, von den kleinsten Drüsen kropfendemiefreier Gegenden zu den größten in Kropfländern, so daß es gar nicht möglich ist, anatomisch festzustellen, wo das Normale aufhört und das Pathologische anfängt. Trotzdem können wir den Begriff einer normalen Schilddrüse folgendermaßen fassen: Als anatomisch **und** physiologisch normal können wir diejenige Schilddrüse bezeichnen, welche mit der geringsten Parenchymmenge den funktionellen Ansprüchen des Organismus vollständig und dauernd genügt. Als physiologisch normal müssen wir aber auch diejenigen Schilddrüsen bezeichnen, welche unter Vermehrung des Parenchyms den funktionellen Ansprüchen des Organismus vollständig und dauernd nachkommen können.

Im Kapitel „Pathologische Physiologie“ ist ausgeführt, daß es unrichtig ist zu behaupten, daß das Kropfgewebe physiologisch gar nicht in Betracht komme, also keine funktionelle Bedeutung für den menschlichen Körper habe, was ja natürlich die pathologische Physiologie des Kropfes sehr vereinfacht hätte. Dies ist nur richtig für degeneriertes Kropfgewebe und für diejenigen Kropfknoten, welche aus Gewebe entstehen, das auf früher Entwicklungsstufe stehengeblieben ist. Im Kapitel „Pathologische Physiologie“ sind die Beweise dafür gegeben, daß das Gewebe, das wir anatomisch als pathologisch, d. h. kropfig, bezeichnen müssen, **physiologisch** funktioniert. Hingegen geht aus den oben besprochenen chemischen Kropfforschungen hervor, daß dieses Gewebe weniger funktioniert, als normales Schilddrüsengewebe, indem die Kropfsubstanz selbst und die daraus gewonnenen Extrakte, physiologisch weniger wirksam sind, als die entsprechenden Produkte aus normaler Schilddrüsensubstanz und als diese selbst. Da nun aber, entsprechend der vermehrten Parenchymmenge in Kröpfen, mehr funktionierendes Gewebe vorhanden ist, so ist der Unterschied in der physiologischen Wirksamkeit quantitativ ausgeglichen. Es ist also im Kropf eine ausgesprochene Tendenz zur kompensatorischen physiologischen Ausgleichung festzustellen. In diesem Sinne ist ja gewiß auch die günstige therapeutische Wirkung der Schilddrüsensubstanz und, unter genauer Berücksichtigung der Kropfchemie, auch die gute Wirkung des Jods auf die Kröpfe zu deuten. Ganz bedeutend wird diese Auffassung gestützt durch das häufige Vorhandensein klinisch nachweisbarer Symptome von leichter Schilddrüsenfunktionsstörung bei Kropfkranken, die wir durch die Arbeiten von *Th. Kocher* kennen (s. nächstes Kapitel) und die durch Verabfolgung von Schilddrüsensubstanz unter Abnahme der Struma sich bessern resp. heilen. Daß jedoch alle Kropfkranken eine ungenügende Schilddrüsenfunktion haben, ist durchaus unrichtig; diese tritt dann ein, wenn die oben genannte kompensatorische funktionelle Ausgleichung versagt.

Dem anatomischen Begriff „Kropf“ entspricht also keineswegs in allen Fällen auch eine diesbezügliche pathologisch-physiologische Veränderung.

Es ist hier gleich der, gewiß gerechtfertigte, Einwand zu besprechen, wieso denn bei gewissen Kröpfen Symptome von gesteigerter Schilddrüsenfunktion vorhanden sind (s. nächstes Kapitel). Dies erklärt sich ohne Schwierigkeit aus den chemischen Kropfuntersuchungen. Die Totalanalysen der Kröpfe ergeben, in einer großen Zahl von Strumen, eine Vermehrung der Gesamtquantität chemischer Schilddrüsenkonstituenten, die in der Einheit, gegenüber der Norm, schwächer sind. Wenn nun durch bestimmte Momente (s. Artikel Basedow) eine vermehrte Sekretion aus der Struma stattfindet, so kann die Gesamtquantität der secernierten Stoffe natürlich die Norm übertreffen. Ebenso kann, wenn plötzlich einer der chemischen Konstituenten in vermehrter Quantität in die Struma aufgenommen wird, eine die Norm übersteigende Verstärkung von Schilddrüsenstoffen stattfinden, wie dies bei der Jodtherapie des Kropfes der Fall sein kann (s. über Jodbasedow im betreffenden Kapitel).

Schlußfolgerungen aus den bisherigen Forschungen über Kropfätiologie.

Aus dieser Besprechung des anatomischen und physiologischen Begriffes Struma geht hervor, daß wir nicht berechtigt sind, den Kropf als reine funktionelle Hyperplasie der Schilddrüse aufzufassen. Wir können also nicht annehmen, daß die Kropfursache die Schilddrüse direkt nicht berühre, daß die Hyperplasie nur die Folge sei einer, durch die Kropfursache bedingten vermehrten funktionellen Inanspruchnahme der Schilddrüse (indem die Kropfnoxe [z. B. als Bacterium oder Toxin] eine vermehrte antibakterielle oder antitoxische Funktion der Schilddrüse erheische). Vielmehr geht aus unserer Besprechung hervor, daß wir die Kropfbildung im weitesten Sinne aufzufassen haben als ein Bestreben der Schilddrüse, trotz **erschwerter** Funktion, den Anforderungen des Organismus nachzukommen, und daraus ergibt sich ohneweiters der Schluß, daß die Kropfursache ein die Schilddrüsenfunktion erschwerendes Etwas sein muß.

Das Charakteristicum des endemischen Kropfes ist, wie wir sahen, die schon fötale Vermehrung des Schilddrüsenparenchyms und dessen geringere Widerstandsfähigkeit und größere Neigung zur Degeneration. Dies erklärt sich nun 1. dadurch, daß die Kropfursache schon fötal einwirkt und 2. dadurch, daß in Kropfländern oder, sagen wir besser, in Kropffamilien, in denen die, die Schilddrüsenfunktion erschwerende, Kropfursache seit Generationen einwirkt, die Drüsen schon in der Anlage die Tendenz zur kompensatorischen Parenchymvermehrung haben, das vermehrt angelegte Parenchym aber weniger widerstandsfähig ist und, was besonders wichtig ist, minder differenziertes Gewebe in

größerer Menge vorhanden ist. Den schlagendsten Beweis für den Einfluß der Heredität auf die Minderwertigkeit der Schilddrüsenanlage in Kropffamilien und Kropfgegenden, geben uns die Fälle von **congenitalem** Myxödem und Kretinismus in Kropffamilien (*Th. Kocher,* 1892). Wie die *Langhans*sche und *Aschoff*sche Schule nachgewiesen haben, entstehen durch die Wucherung dieses minder differenzierten Gewebes die Knoten. Sie finden sich also auch in normalen Schilddrüsen, aber, gemäß dem spärlicher vorhandenen, minder differenzierten Gewebe, in kleinerer Zahl. Bedenken wir nun, daß die Kropfursache in Kropfendemiegegenden schon fötal einwirkt, so begreifen wir vollends die congenitale Vergrößerung der Schilddrüse und nicht nur die größere Zahl der Knoten, sondern auch ihr stärkeres Wachstum, neigt ja schon in normalen Drüsen das Muttergewebe der Knoten zu besonderer, oft abnormaler Wucherung. Die Knotenbildung als solche und die Anzahl der Knoten ist also nicht direkt von der Kropfursache abhängig, wohl aber das Wachstum der Knoten.

Welches sind nun die eigentlichen Kropfursachen?

Es sind, wie wir oben sahen, die Schilddrüsenfunktion erschwerende Momente und als solche können in Betracht kommen:

1. das Schilddrüsenparenchym direkt schädigende Ursachen;
2. die Resorption des Schilddrüsensekretes erschwerende Ursachen;
3. eine Störung des specifischen Schilddrüsenstoffwechsels (durch Veränderung des Schilddrüsensekretes oder seiner Konstituenten), erzeugende Kropfursachen.

1. Das Schilddrüsenparenchym direkt schädigende Kropfursachen.

Wie wir oben sahen, wurden als solche Kropfursachen von den Forschern angenommen:

a) Ein kropferzeugender Mikroorganismus: Wir haben schon oben dargetan, daß ein bestimmtes Bacterium unmöglich als Ursache der Kropfbildung angenommen werden kann. Bei den oben genannten diesbezüglichen Forschungen über den endemischen Kropf sind auch keine bestimmten Bakterien gefunden worden und *Kolle* hat ausdrücklich nachgewiesen, daß es sich nicht um einen pathogenen Mikroorganismus im Trinkwasser handeln könne. *Hirschfeld* und *Klinger* heben hervor, daß ein kropfpathogener Mikroorganismus stets neu von außen zugeführt werden müßte, wenn die Tatsachen des lokalen Auftretens und Zurückgehens der Struma erklärt werden sollen, daß schon deshalb ein specifischer Organismus nicht anzunehmen sei. Wir müssen also einen solchen von der Hand weisen.

b) Toxine, Bakteriotoxine oder chemische Toxine. In dieser Beziehung wurden verschiedene Vermutungen ausgesprochen. Es wurden, wie wir oben sahen, Toxine organischer oder organisierter Natur aus dem Quellgebiet des Kropfwassers oder solche, die der Kropfwasserleitung durch Verunreinigung,

namentlich mit Darmbakterien, sich beimischen, oder Enterotoxine, welche durch das Kropfwasser im Darme der Kropfträger erzeugt werden (z. B. durch Zerfall von Eiweißkörpern, welche autointoxikatorisch auf die Schilddrüse wirken), als kropferzeugend angenommen.

Über die Art der kropferzeugenden Wirkung dieser vermeintlichen Bakterien oder Toxine sind nicht immer bestimmte Ansichten geäußert worden. Im allgemeinen ist angenommen worden, daß sie das Schilddrüsengewebe direkt zur Kropfbildung reizen, d. h. eine direkte Schädigung des Schilddrüsenparenchyms erzeugen im Sinne der Veränderungen in den experimentellen Strumen. Jedoch ließen sich in dieser Weise nur die degenerativen Erscheinungen erklären, welche eine gewisse Analogie zeigen mit den Veränderungen, die wir in der Thyreoidea bei Infektionskrankheiten finden. Die specifischen histologischen Merkmale hingegen der Strumabildung: die Wucherungen des Epithels, müßten einfach reaktive oder regenerative sein, wobei aber die Regeneration weit über das Ziel hinaus schießt. Wie schon oben erwähnt, müssen wir eine stets erneute Einwirkung des Kropfvirus annehmen, also eine stets erneute Schädigung des Schilddrüsenparenchyms durch das vermeintliche Bacterium oder Toxin. Dann müßten wir aber immer Degenerationszeichen neben Regenerationserscheinungen in den Kröpfen finden, was den Tatsachen nicht entspricht. Wir können deshalb den Einfluß von Darmbakterien und deren Toxinen auf die Kropfbildung, welcher durch die neueren Untersuchungen von *Mac Carrison* und *Messerli*, nicht zu bezweifeln ist, nur als sekundär anerkennen, insofern als entweder direkt oder indirekt vom Darm aus die Funktion der Schilddrüse erschwert wird.

2. Die Resorption des Schilddrüsensekretes erschwerende Kropfursachen.

Über die Erschwerung der Resorption des Schilddrüsensekretes wissen wir wenig. Wir nehmen an, daß eine Retention von Sekret (Kolloid) in den Strumen stattfindet, was die histologische und auch die chemische Untersuchung der Kröpfe entschieden nahelegt. *Monogenow* glaubt in Kolloidknoten die Kolloidstauung darauf zurückführen zu können, daß normale Lymphgefäße zur Abfuhr des Sekretes in den Knoten fehlen. Dies würde auf die oben genannte, auf congenitale Einflüsse zu beziehende, minderwertige Anlage des Schilddrüsengewebes, aus dem die Knoten hervorgehen, zurückzuführen sein und wäre durch sog. Konstitutionsanatomie genauer festzustellen. Jedoch ist die Kolloidstauung gerade das Hauptcharakteristicum der Struma diffusa, bei der wir reichlich normale, vielfach erweiterte Lymphgefäße finden. Die Ursache der Kolloidretention oder der Erschwerung der Resorption des Schilddrüsensekrets beim Kropfe muß in der Beschaffenheit des Sekrets selbst liegen. Die Ursachen der zweiten Kategorie sind also die gleichen, wie diejenigen der dritten Kategorie.

3. Eine Störung des specifischen Schilddrüsenstoffwechsels erzeugende Kropfursachen.

Das Sekret des Kropfes (Kolloid) ist in der Quantität vermehrt. Seine wichtigsten Bestandteile, die Kropfalbumine, sind nach den bisherigen chemischen Untersuchungen dieselben wie in der normalen Schilddrüse, nur ihre Quantität ist vermehrt. Der Jodgehalt des Sekrets ist vermindert, die Kropfalbumine sind weniger jodhaltig. Die Folge davon ist, daß das Sekret dicker ist und schwerer resorbiert wird.

Die eigentliche Ursache der Kropfbildung, wie wir sie eben anatomisch und physiologisch charakterisiert haben, welche die Funktion der Schilddrüse erschwert und dadurch zur Strumabildung führt, liegt also auf dem Gebiete des für die Schilddrüse specifischen Jod- und Eiweißstoffwechsels. Es liegt also jedenfalls eine quantitative Störung der chemischen Schilddrüsenkonstituenten vor, welche die Resorption resp. Sekretion erschwert. Man könnte nun annehmen, daß diese Störung durch sehr verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann. Vor allem könnten solche Toxine, wie wir sie oben genannt haben, wie sie von zahlreichen Forschern angenommen werden, eine Störung des Eiweißstoffwechsels im Darm zur Folge haben. So haben z. B. *Hirschfeld* und *Klinger* eine pathologische Störung des Eiweißstoffwechsels vermutungsweise angeführt. Damit ließen sich ja auch eine ganze Reihe der für die Ätiologie erwähnten wichtigen Tatsachen erklären. Positive Anhaltspunkte für eine Bildung abnormer, für die Schilddrüse specifischer Eiweißsubstanzen haben wir aber nicht, im Gegenteil sind diejenigen, die sich aus Kröpfen gewinnen lassen, von denen aus der normalen Schilddrüse nicht verschieden, jedoch ihre Quantität und ihr Jodgehalt sind verschieden.

Für eine Störung des, für die Schilddrüse specifischen, Jodstoffwechsels haben wir nicht nur die oben erwähnten chemischen Anhaltspunkte, sondern ganz wesentliche in den klinisch therapeutischen Kropfforschungen. Es kann eine Verminderung der Jodaufnahme oder eine besondere Bindung des Jods oder eine andere Verwertung desselben im Organismus den Schilddrüsenstoffwechsel so verändern, daß nicht vollwertiges resp. weniger resorbierbares Sekret gebildet wird. Dies würde dann zur Folge haben, daß mehr solches Sekret gebildet werden muß, um der Funktion zu genügen; dadurch wäre der Reiz zur Parenchymvermehrung, zur Kropfbildung gegeben. Es ist aber ganz gut möglich, daß auch noch andere chemische Substanzen bei der Erschwerung der Resorption des Sekrets in Kröpfen, also für die Erschwerung der Funktion der Drüse mitwirken, was durch zukünftige Untersuchungen festzustellen ist. Dabei ist dann ohneweiters klar, daß das nicht vollwertige aber vermehrte Schilddrüsenmaterial, welches Schwierigkeiten für die Resorption resp. Sekretion macht, auch mehr zu Veränderung (Degeneration) neigt als normales Material.

Mit einer solchen Annahme lassen sich alle Ergebnisse der bisherigen Kropfforschung ganz gut in Einklang bringen. Wir nennen hier nur die Sanierung des Trinkwassers, die Besserung sozialer Verhältnisse (Ernährung),

die Erfolge mit der Darmdesinfektion von *Mac Carrison* und *Messerli*, die Bedeutung des Abkochens des Trinkwassers und namentlich die Erfolge richtiger Jodtherapie und noch mehr die Jodprophylaxe, wie wir sie studiert und empfohlen haben (s. im Kapitel Therapie), endlich das so häufige Rezidivieren der Struma nach Operationen.

Soweit die **primären** Kropfursachen. Nun gibt es auch noch **sekundäre:**

1. Physiologische sekundäre Kropfursachen: Pubertät, Gravidität, Menopause etc., welche ein Wachstum des Kropfes bedingen, da sie im gleichen Sinne, wie die primären Kropfursachen, wirken, nämlich durch einen Reiz zur Vermehrung der Funktion, was, da die Funktion hier erschwert ist, eine Parenchymwucherung zur Folge hat.

2. Pathologische sekundäre Kropfursachen: Hierin gehören: *a)* alle Schädigungen des Schilddrüsenparenchyms, welche eine regenerative Wucherung des Parenchyms zur Folge haben und wiederum, wie die primären Kropfursachen, als Reiz zur Wucherung resp. Vergrößerung des Organs (der Struma) wirken. Hierin gehören z. B. Infektionen und Intoxikationen, auf welche das Schilddrüsenparenchym zunächst mit Kolloidschwund, Desquamation und Degeneration des Epithels reagiert. Darauf folgt eine regenerative Gewebswucherung, welche an und für sich schon eine Struma wäre. Wir anerkennen also eine solche Kropfursache auch, jedoch nicht wie die oben genannten Autoren als primäre, eigentliche Ursache, sondern nur als sekundäre, das Wachstum der Struma befördernde.

b) Zu den pathologischen sekundären Kropfursachen gehören in zweiter Linie eine ganze Anzahl, die wir als mechanische im Gegensatz zu den funktionellen bezeichnen können und denen viel zu wenig Beachtung in der wissenschaftlichen Kropfforschung geschenkt worden ist. Es handelt sich um die Folgen der Raumbeengung, welche durch die vergrößerte Schilddrüse, also die beginnende Struma gegeben ist, und deren Rückwirkung auf das Schilddrüsengewebe. Sie macht sich bei der Struma nodosa meist früher und mehr geltend als bei der diffusa, ist aber bei dieser auch von ganz eminenter Bedeutung. Es handelt sich um die Erschwerung der Blutcirculation in der vergrößerten Schilddrüse und um die Folgen der, durch den Druck auf die Trachea, eintretenden Atemerschwerung auf das Schilddrüsen- resp. Kropfparenchym. Um das letztere vorauszunehmen, so haben *Reich* und *Blauel* in schöner Weise experimentell bewiesen, daß die Verengerung der Trachea und Beeinträchtigung der Luftzufuhr (Sauerstoffmangel) eine starke Kolloidvermehrung in der Schilddrüse mit Vergrößerung des Organs zur Folge hat. Ähnlich dürfte die schlechte Luft in Schulzimmern zur Kropfvergrößerung beitragen, schlechte Wohnungsverhältnisse in Kropffamilien, schattige Wohnungen (*Bernhard*); vergleiche auch das Wachstum

des Kropfes bei Fischen, die im selben Behälter ohne Wassererneuerung gehalten werden (*Gaylord, Marine* etc.).

Die Erschwerung der Blutcirculation ist meist gegeben in Form der venösen Stauung, welche durch äußere Momente veranlaßt wird. Hier ist vor allem der Druck zu nennen, welcher bei der Senkung des Kopfes nach vorn auf die vergrößerte Schilddrüse ausgeübt wird, also die Haltung in der Schule. Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß Strumen zu wachsen beginnen, sobald die Kinder zur Schule kommen (dazu kommt noch der Sauerstoffmangel und das vermehrte Wassertrinken); wir fügen noch dazu, daß der Druck, der von engen Kragen etc. herrührt, dieselben Folgen hat. Die so mechanisch bedingte Stauung erzeugt nicht nur auf dem Wege der Erschwerung der Funktion, sondern auch deshalb, weil sie Degeneration zur Folge hat, ein Wachstum der Struma. Knotenstrumen sind diesen mechanischen Einflüssen selbstverständlich stärker ausgesetzt und neigen auch, wie wir schon gesehen haben, mehr zur Degeneration. Über die genaueren Veränderungen resp. Folgen der Stauung in der Struma s. bei der pathologischen Anatomie.

Zusammenfassend erklärt sich also die Ätiologie des Kropfes aus 3 Ursachen:

1. **Hereditäre Ursachen,** welche disponierend wirken. Sie sind in Kropfländern sehr verbreitet, wirken aber auch bei sporadischen Strumen, sie sind keineswegs immer vorhanden und zur Kropfbildung nicht unentbehrlich.

2. **Primäre eigentliche Kropfursachen,** welche in einer Erschwerung der Sekretion durch Veränderung, namentlich des specifischen Jodeiweißstoffwechsels der Schilddrüse bestehen. Diese Kropfursache ist immer vorhanden.

3. **Sekundäre Kropfursachen,** welche das Wachstum schon vorhandener Strumen verursachen.

Aus dieser dreiteiligen Ätiologie läßt sich die ganze Pathologie des Kropfes erklären.

IV. Pathologische Anatomie der Struma.

Bei der Besprechung der Ätiologie wurde schon hervorgehoben, daß es keineswegs leicht ist, sowohl makroskopisch, klinisch als auch mikroskopisch zu entscheiden, welche Schilddrüsen als normal anzusehen sind und wo der Kropf resp. die Pathologie einsetzt (s. Kapitel Ätiologie). Für die Anatomie und Physiologie der normalen Drüse ist hervorgehoben, daß die normale Schilddrüse sich einer Reihe von Einflüssen anpaßt, die wir als physiologische bezeichnen können. Man ist bis heute bei der uralten Bezeichnung Struma oder Kropf geblieben, womit man jegliche Vergrößerung der Schilddrüse, mit Ausnahme der entzündlichen, bezeichnet. Wir müssen deshalb bei der pathologischen Anatomie und Physiologie

zunächst d i e Einflüsse besprechen, die eine histologische Veränderung der Schilddrüse bedingen. Dies umsomehr, als man in neuerer Zeit geneigt ist, die etwas größeren, sonst normalen Schilddrüsen in Gebirgsgegenden als beginnende Struma zu bezeichnen (s. o.).

Es sind hier aus der Physiologie zu nennen:

1. Die Veränderungen mit dem Alter.

Schon im 4. Fötalmonat kann das normale Bild der Thyreoidea vorhanden sein, jedoch ist mehr Cylinderepithel vorhanden, das Stroma ist breiter als beim Erwachsenen. In den späteren Fötalmonaten findet sich sehr viel Desquamation von Epithelzellen unter Ersatz der Randzellen. Sofort nach der Geburt ist eine sehr starke Zellwucherung mit Desquamation vorhanden, kein Kolloid in den Bläschen. In den ersten Lebenswochen wieder Übergang zu Bläschen mit Kolloid und regelmäßig wandständigem Epithel. Aber viel Epithelschläuche mit Cylinderepithel, namentlich im centralen Teil der Läppchen (*Krömer*scher Centralkanal). Mit zunehmendem Alter nimmt zu: das Gewicht der Drüse, die Größe und Zahl der Bläschen, der Gehalt der Bläschen an Kolloid. Mit zunehmendem Alter nimmt ab: die Höhe des Epithels, die Häufigkeit der Zellwucherung und Desquamation, die Blutfülle der Capillaren. Im höheren Alter nimmt der Durchmesser der Drüsenbläschen ab. Die Epithelien verändern sich: die Kerne werden sehr groß, das Protoplasma quillt auf. Das Kolloid wird kompakter, das Bindegewebe nimmt zu.

2. Veränderungen der Schilddrüse je nach der geographischen Provenienz.

Die Schilddrüsen in den Berggegenden, namentlich Hochgebirgen, sind in jedem Lebensalter, auch fötal, an Gewicht und Volumen größer als die Drüsen an der Meeresküste; die Drüsenbläschen sind kleiner, das Epithel nicht so regelmäßig, zeigt häufiger Veränderung und Desquamation. Die Degenerationserscheinungen im Alter sind stärker. Die Arteriosklerose der Schilddrüsenarterien ist ausgeprägter. Wir finden aber von den Bergschilddrüsen zu den Meeresküstenschilddrüsen alle Übergänge.

3. Veränderung der Schilddrüse bei verschiedener Nahrung (meist experimentell nachgewiesen).

Die Drüsen, deren Träger mit eiweißarmer oder -freier Nahrung ernährt werden, zeigen im Gegensatz zu denen, deren Träger eiweißreiche Nahrung genießen, viel weniger Kolloid in den Bläschen. Im übrigen finden sich ähnliche Unterschiede wie zwischen den Hochgebirgsdrüsen und den Tieflandsdrüsen. Experimentell zeigen die Schilddrüsen hungernder Tiere starke Kolloidretention. Bei Verabfolgung von Fett und Kohlenhydraten tritt eine wesentliche histologische Veränderung nicht ein, während durch Eiweißernährung sofort eine Abnahme des Kolloids und eine Erhöhung der Zellen und eine Körnelung des Protoplasmas eintritt.

4. Die Veränderung der Schilddrüse bei Zufuhr chemischer Stoffe, die normal in der Drüse vorhanden sind, Jod, Phosphor, Kalk.

Einigermaßen bekannt ist nur die Veränderung bei Zufuhr von Jod.

Da das Jod einen der wichtigsten, wenn nicht d e n wichtigsten Bestandteil der Schilddrüse darstellt (s. normale Physiologie), sind diese Veränderungen von besonderem Interesse. Das Wesentlichste ist eine Beeinflussung des Bläscheninhalts. Jodverabfolgung hat in der kindlichen Drüse sowie in der, experimentell durch partielle Exstirpation ins Wachstumsstadium versetzten, Drüse eine Ansammlung von Kolloid in den Bläschen und eine Erniedrigung des Epithels zur Folge. Bei einer kolloidhaltigen Drüse ist die Veränderung durch Jodzufuhr eine etwas verschiedene, je nach dem chemischen Verhalten des Bläscheninhalts, aber auch hier ist das Typische bei Jodzufuhr eine Vermehrung und Eindickung des Kolloids. Experimentell macht die Verfütterung von Thyreoidea eine Vermehrung des Kolloids in der Schilddrüse und eine teilweise Atrophie der Zellen im Vergleich zu Kontrolltieren.

Es ist ohneweiters ersichtlich, daß die sub 2, 3, 4 genannten Einflüsse sich kombinieren, es ist namentlich auf den Einfluß der jodhaltigen Meeresluft, der jodarmen und jodreichen Ernährung hinzuweisen.

5. Veränderung der Schilddrüse, welche unter dem Einfluß der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion stehen.

Da es sich hierbei um pathologische Veränderungen dieser Drüsen handelt, so haben wir es mit einem Übergang von Physiologie zur Pathologie zu tun. Wir kennen hier nur die Veränderungen, wie wir sie infolge derjenigen pathologischen Zustände beobachten, die wir gemäß experimentellen und physiologisch-klinischen Untersuchungen als Hypertrophie oder Atrophie bezeichnen können. Experimentell sind nur die Veränderungen bekannt, die nach der Exstirpation anderer endokriner Drüsen zu finden sind, so nach Entfernung der Hypophyse, Thymus, Nebennieren, Pankreas, Milz, Geschlechtsdrüsen. Physiologie, Klinik und Anatomie haben aber hierin noch keine übereinstimmenden Resultate gezeitigt. Es wäre heute anzunehmen, daß sich Thyreoidea und Hypophyse, chromaffines System, Geschlechtsdrüsen, Milz in gleichem Sinne beeinflussen, Thyreoidea und Thymus und Pankreas in entgegengesetzter Weise. Es ist also nicht nur klinisch, sondern auch anatomisch bei der Beurteilung einer Vergrößerung der Schilddrüse (Struma) auf das Verhalten der übrigen endokrinen Drüsen zu sehen. Hierbei ist nicht nur die Größe des Organs zu bedenken, die an und für sich für die Funktion nicht ausschlaggebend ist, sondern namentlich das histologische Verhalten. Heute betrachten wir: 1. eine Erhöhung und Vermehrung der Epithelzellen als Hypertrophie, damit geht Hand in Hand eine vermehrte Vascularisation, eine Verflüssigung und vermehrte Resorption des gespeicherten Bläscheninhalts; 2. eine Abplattung des Epithels mit verminderter Vascularisation, mit Eindickung und verminderter Resorption des gespeicherten Bläscheninhalts als Ausdruck verminderter Funktion. Bei diesen anatomischen Befunden läßt sich aber nicht entscheiden, ob wir es mit einem vorübergehenden oder andauernden Zustand zu tun haben, jedenfalls ist in beiden Fällen physiologisch und anatomisch eine Rückkehr zur Norm möglich. Über die Bedeutung der unregelmäßigen Zellwucherung und Desquamation sowie über die vorkommenden

Kernveränderungen läßt sich für die normale Schilddrüse noch nichts Bestimmtes aussagen. Angesichts pathologischer und experimenteller Beobachtungen werden sie als Reaktions- oder Regenerationserscheinungen auf sehr verschiedene Ursachen zurückgeführt, zum Teil auch auf Einflüsse wohl chemischer Natur, die von den übrigen Drüsen mit innerer Sekretion ausgehen.

6. Einer kurzen Besprechung zu unterziehen sind an dieser Stelle pathologische Einflüsse auf die Schilddrüse, insofern sie nicht als eigene Erkrankung aufgefaßt werden können. Es handelt sich hier um toxische und infektiöse Einflüsse. In dem Kapitel über Entzündung der Schilddrüse wird über das hierzu gehörige Krankheitsbild referiert werden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß, was die Anatomie anbelangt, man mit der Diagnose sehr vorsichtig sein muß, indem das Gros der histologischen Befunde keineswegs als für Entzündung charakteristisch angesehen werden kann. Ob man hier überhaupt von einer Erkrankung der Schilddrüse sprechen darf, ist die Frage. Es kann sich eben auch um regenerative Erscheinungen handeln, die infolge sehr starker Inanspruchnahme der Drüse, also z. B. der entgiftenden Funktion (s. Physiologie) zu stande kommen. Besonders anzuführen sind hier die Experimente von *Fordyce*, welcher bei vorher mit Schilddrüsen gefütterten Tieren nach künstlich erzeugter Infektion eine viel geringere oder keine Reaktion in der Schilddrüse fand als bei den Kontrolltieren. Die histologischen Veränderungen, wie sie in der Schilddrüse nach Intoxikation und Infektion sich finden, bestehen im wesentlichen in Hyperämie, Verflüssigung und Schwund des Kolloids und Epitheldesquamation. Dieselben erreichen natürlich verschiedene Grade, und demgemäß ist auch die Restitutio ad integrum verschieden vollständig. Am stärksten fanden sich die Veränderungen bei Scharlach und Alkoholismus (*Sarbach, Gregor*).

Die chronischen Infektionen und Intoxikationen haben ebenso Veränderungen in der Schilddrüse zur Folge, die meist dauernder Natur sind, chronischer Rheumatismus (*Aubertin, Pascano*) und namentlich Tuberkulose der Lungen (*Sarbach, Gregor, Rojer* und *Garnier*[114], *Costa, Kehl, Kashiwamura*[150]). Hierüber s. im Kapitel Chronische Entzündung der Schilddrüse. *Farraut* endlich fand, daß Diphtherietoxin bei Menschen und Tieren eine Veränderung der Schilddrüse nach sich zieht im Sinne einer Hyperplasie und daß diese nicht eintritt, wenn vorher Antitoxin injiziert worden ist.

7. Sind Veränderungen in der normalen Schilddrüse beschrieben:

Bei letalen Verbrennungen (*Valentin*[64]). Sie sind denjenigen, die wir bei allgemeiner Infektion und Intoxikation sehen, sehr ähnlich.

Bei akuten Anämien (*Wanner*[65], *Guthrie*[66]), die in einer Vermehrung des Kolloids und Abplattung des Epithels bestehen.

8. Sind experimentell Veränderungen in der Schilddrüse gefunden worden:

a) Durch künstliche Stauung (*Sultan*[67], *Blum, de Quervain, Lüthi*[68], *Verebely*). Es handelt sich zunächst um Blutungen, Desquamation und Degeneration des Epithels, Verflüssigung und Schwund des Kolloids. Später finden

sich Bindegewebsneubildung und Regenerationserscheinungen mit Neubildung von Follikeln;

b) durch künstliche Luftröhrenverengerung, d. h. O_2-Mangel (*Reich* und *Blauel*). Es tritt eine Vermehrung des Kolloids ein, dadurch Vergrößerung der Follikel und Abplattung des Epithels.

Alle die beschriebenen, durch physiologische oder pathologische Momente hervorgerufenen Veränderungen in der Schilddrüse können einhergehen mit einer Anschwellung, also Vergrößerung des Organs und wären in diesem Falle als Struma zu bezeichnen. Dies führt uns über zu der eigentlichen pathologischen Anatomie der Schilddrüse.

Struma oder Kropf findet sich zunächst in zwei Formen, einer diffusen Form, bei der die Schilddrüse in toto vergrößert ist, die Läppcheneinteilung erhalten bleibt, und einer nodösen Form, bei der umschriebene Teile besondere Charaktere aufweisen. Beide Formen können kombiniert sein. Es ist selten, außer in Anfangsstadien, daß sich neben den Knoten wirklich normales Drüsengewebe findet, dasselbe ist im Gegenteil in der Nachbarschaft der Knoten ausnahmslos komprimiert, im übrigen meist dem Bilde der Struma diffusa entsprechend.

Die pathologischen Anatomen sind im großen ganzen der Meinung, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen Struma diffusa und Struma nodosa bestehe. Die Struma diffusa gehöre in das Gebiet der echten Hypertrophien, die Struma nodosa in das Gebiet der echten Geschwulstbildungen. Wenn dies auch histologisch richtig ist, so ist es doch vollständig falsch, die Struma diffusa und nodosa puncto Ätiologie und physiologisch, d. h. funktionell voneinander trennen zu wollen. Wohin dies führt, beweist der Ausspruch *Krämer*s: „Es konnte keine Stütze für die Annahme gewonnen werden, daß die Knoten der Struma nodosa irgendwie funktionell für den Körper in Betracht kommen“, nachdem *Kocher* und *Eiselsberg* restlos bewiesen haben, daß durch Entfernung eines einzigen Kropfknotens, bei Aplasie der übrigen Schilddrüse schwerste funktionelle Schilddrüsenausfallserscheinungen eintreten und *Kocher* gezeigt hat, daß solche durch Implantation eines Kropfknotens zur Heilung gebracht werden können. Das Weitere siehe bei der Besprechung der Struma nodosa in diesem Kapitel und im Kapitel Ätiologie und pathologische Physiologie der Struma.

1. Struma diffusa.

Man unterscheidet hier verschiedene Formen, je nachdem das eine oder andere Element prävaliert.

a) Struma hyperplastica oder follicularis diffusa (Tafel XXV Fig. 1).

Sie ist eine Vergrößerung der Schilddrüse, die niemals sehr bedeutend sein kann, bei der wir histologisch eine Zunahme aller Drüsenelemente resp. nur eine Zunahme der Anzahl der Läppchen und der Anzahl der Bläschen, die in ihrer Zusammensetzung nichts Abnormes darbieten, finden. Das, was man schlechtweg als Hyperplasie bezeichnet. Angesichts der obigen Auseinandersetzungen

über das verschiedene Verhalten der normalen Schilddrüse kann auch die Struma follicularis etwas verschiedenen Charakter darbieten und in ihren einzelnen Teilen etwas wechselnden Bau. Es ist klar, daß wir es hier hie und da mit Regenerationserscheinungen resp. regenerativer Hyperplasie zu tun haben, welche die Folge sehr verschiedener, die Drüse treffender Einflüsse sein kann.

b) Struma colloides diffusa.

Diese außerordentlich verbreitete Struma ist als ein weiteres Stadium der vorgenannten Struma follicularis anzusehen. Histologisch tritt, neben der Vermehrung der Läppchen und Bläschen, vor allem die Vergrößerung derselben in den Vordergrund und hierbei wiederum vornehmlich die Vermehrung und zugleich Zunahme der Konsistenz des Bläscheninhalts. Diese Struma kann sehr große Dimensionen annehmen. Ein Seitenlappen kann eine Größe bis zu 18 *cm* Länge, 10—12 *cm* Breite und 4—6 *cm* Dicke Maximum erreichen. Das Gewicht dieser Strumen ist oft sehr bedeutend, es kann 500 und auch 800 *g* überschreiten. Bei weiterem Fortschreiten des Prozesses kommt es zu Abplattung des Epithels, zum Platzen der Follikel und Resorption der durch Druck atrophierten Epithelwände zweier benachbarter Bläschen (Tafel XXV, Fig. 2). Auf diese Weise kommen sehr große Kolloidbläschen resp. Cystchen zu stande, die makroskopisch sichtbar als Kolloidperlen bezeichnet werden. Geht dieser Prozeß sehr weit, so imponieren diese Kolloidcysten als Knoten. Dies umsomehr, als sich stets neben den Läppchen, in denen diese Vergrößerung und Verschmelzung von Bläschen stattfindet, solche mit Bläschenneubildung finden, oder es findet eine solche auch in den Randpartien der gleichen Läppchen statt. Die Struma bekommt dann eine groblappige, schließlich knollige Oberfläche. Die Schnittfläche ist transparent, sie zeigt mehr eine gelbrote Farbe, von derselben ist reichlich dickflüssiges, klebriges Sekret abzustreifen. Es kommt hier, allerdings viel seltener als bei der Knotenstruma, auch zu Blutungen, zu hyaliner Degeneration des Stromas und zu Verkalkungen. Ob wir es hier nicht mit einer Kombination von Struma nodosa und diffusa zu tun haben, läßt sich anatomisch nicht immer entscheiden. Sehr wichtig ist die klinisch makroskopisch festgestellte Tatsache der Erweiterung der Lymphbahnen bei der Struma colloides diffusa.

c) Struma parenchymatosa (Tafel XXV, Fig. 3).

Als solche bezeichnet man diejenige Form der Struma diffusa, bei der histologisch eine Zunahme des Epithels im Vordergrund ist, währenddem nicht nur keine Zunahme, sondern eine Abnahme des Bläscheninhalts sich findet.

Dazu ist nun zunächst zu bemerken, daß die unter *a* genannte Struma follicularis unter Umständen mehr eine Struma parenchymatosa sein kann. Gerade deshalb haben wir oben die verschiedenen physiologischen und pathologischen Einflüsse, welche die normale Schilddrüse verändern, vorausgeschickt. Es ging daraus hervor, daß wir schon bei der normalen Drüse solche finden, bei denen histologisch das Epithel vermehrt, der Bläscheninhalt vermindert

ist. *Marine* und *Lenhart* haben das Verdienst, bei der Tierstruma und experimentell nachgewiesen zu haben, daß auch die Struma diffusa, wie die normale Drüse auf die oben genannten Einflüsse reagiert, d. h. daß wir unter Umständen genau wissen können, weshalb die Struma parenchymatös oder kolloid ist zur Zeit der Untersuchung. Wir haben beim Menschen, wenigstens was den Einfluß von Jod anbelangt, dies bestätigen können. Die Bedingung für diese physiologische Anpassung der Struma diffusa ist die Integrität der Vascularisation und des Epithels.

Daraus geht nun hervor, daß wir es in einer großen Anzahl von parenchymatösen Strumen mit einer durch bestimmte Einflüsse veränderten Struma follicularis oder auch colloides incipiens zu tun haben, wobei diese Veränderung also auch nur eine vorübergehende sein kann. Dazu ist zu bemerken, daß die Struma parenchymatosa denn doch viel seltener gefunden wird (nach *Langhans*, *Kocher*, *Erdheim* sehr selten) als die colloides und *Marine* hat nachgewiesen, daß eine durch bestimmte Einflüsse parenchymatös gewordene Struma colloides stets die Tendenz hat, wieder kolloid zu werden. Wir haben also zu unterscheiden zwischen einer Struma parenchymatosa transitoria oder reactiva und einer Struma parenchymatosa chronica.

In zweiter Linie haben wir oben gesehen, daß die Epithelwucherung, die durch bekannte Einflüsse in der Schilddrüse zu stande kommt, nicht immer in gleicher Weise stattfindet. Wir können unterscheiden zwischen einer regelmäßigen Zellwucherung mit Zellvergrößerung und vielfach Papillenbildung und einer unregelmäßigen Zellwucherung mit Desquamation.

Wir können unterscheiden:

A. Struma parenchymatosa papillomatosa mit Cylinderzellen;

B. Struma parenchymatosa desquamativa.

Die Struma parenchymatosa chronica findet sich in beiden Formen bei Basedow besonders häufig (über das Genauere s. dort), ohne Basedow ist sie sehr selten. Sie kommt noch vor als Struma congenita parenchymatosa.

d) Zwischen den genannten drei Formen der Struma diffusa finden sich Übergänge, was die Sache noch kompliziert, und sehr oft ist es nicht möglich, eine Struma diffusa einer der genannten Typen einzureihen. Hier hat man noch mehr den Eindruck, daß diese Unterschiede auf sekundären Einflüssen beruhen. Für die Therapie ist die Unterscheidung der verschiedenen Formen der Struma diffusa jedoch von großer Wichtigkeit und wird deshalb bei der Symptomatologie und Diagnose auf die Unterscheidungsmerkmale speziell eingegangen werden.

e) Struma vasculosa diffusa.

Diese läßt sich als eigene Form pathologisch-anatomisch nicht aufstellen, da sie ohne Injektion histologisch nicht nachweislich ist. Klinisch findet sie

sich hauptsächlich bei der parenchymatösen und besonders bei der papillomatösen Form und zeichnet sich aus durch eine starke Erweiterung, nicht nur der größeren Schilddrüsengefäße, sondern auch der Capillaren. Die Struma vasculosa congenita oder teleangiectodes (*Wölfler*, *Gutknecht*[69], *Zielinska*[70], *Hesselberg*) hingegen läßt sich histologisch nachweisen. Hier handelt es sich nicht nur um eine Erweiterung der Gefäße, sondern um eine eigentliche Hyperplasie des ganzen Gefäßsystems der Drüse.

f) Struma fibrosa diffusa.

Figuriert in vielen Lehrbüchern, existiert aber de facto nicht. Wir können von einer solchen Struma dann sprechen, wenn in einer der genannten Formen von Struma diffusa eine reichliche Bindegewebsentwicklung stattfindet. Dies kann vorkommen nach akuter oder namentlich chronischer Entzündung (s. im betreffenden Kapitel). Ferner findet man bei Kretinen Drüsen, in denen das Bindegewebe das Übergewicht über das Drüsengewebe hat (s. das spezielle Kapitel).

g) Struma diffusa lymphomatosa.

Als solche hat *Hashimotô* 1912 4 Fälle von diffuser Vergrößerung der Schilddrüse beschrieben. Da es sich aber, neben der Bildung von Lymphfollikeln, um Rundzelleninfiltration und Neubildung von Bindegewebe handelt, so gehören diese Fälle bis auf weiteres zur chronischen Strumitis (s. das betreffende Kapitel).

2. Struma nodosa.

Vor allem ist hervorzuheben, daß der Bau der Knoten sich ganz wesentlich von dem der diffusen Strumen unterscheidet, was schon oben angedeutet wurde. Das ist auch das, was histologisch am meisten auffällt, daß die Läppchenstruktur der normalen Schilddrüse und der Struma diffusa in den Knoten fehlt. (Das Genauere s. u.)

Nach *Wölfler* entstehen die Knoten aus embryonalen, atypisch vascularisierten Zellhaufen (Stadium der lacunären Vascularisation), welche sich interlobulär in der Schilddrüse finden. *Michaud* und *Hitzig* haben einwandfrei nachgewiesen, daß Knoten aus dem Epithel ausgebildeter Drüsenbläschen entstehen können, u. zw. mit Vorliebe aus dem Epithel schlauchartiger Bläschen, was schon *Virchow* angenommen hatte. Wenn auch die letztere Entstehungsart der Knoten die häufigere ist, so ist doch das Vorkommen von Epithelkomplexen von noch undifferenzierten Zellhaufen in der Schilddrüse sicher und die Möglichkeit der Entwicklung von Knoten aus denselben nicht von der Hand zu weisen.

Es ist nun in neuerer Zeit von *Clèrc*, *Davidsohn*, *Klöppel*, *Krämer* und *Wegelin* festgestellt worden, daß Knotenbildungen auch in sonst ganz normalen Schilddrüsen in Ländern, welche von Kropfendemie frei sind, vorkommen. Damit ist der Beweis geliefert, daß die Entstehung von Knoten in

der Schilddrüse mit der Kropfursache direkt nichts zu tun hat. Dieselben Autoren haben aber nachgewiesen, daß in Gegenden mit Kropfendemie die Knoten viel häufiger und zahlreicher sind. Ferner ist das Wachstum und die Tendenz zur Degeneration der Knoten das Charakteristicum des Kropfes.

Schon bei der Struma diffusa haben wir nachgewiesen, daß eine Knotenbildung auch zu stande kommen kann, durch Verschmelzung von Drüsenbläschen, wenn durch Vermehrung des Binnendruckes bei zunehmendem Kolloid die Bläschenwandung resp. das Epithel durch Druckatrophie zu grunde geht. Es entstehen dann kleinere und größere Kolloidcysten. Diese Art der Knotenbildung kommt in diffusen und knotigen Strumen vor.

Pathologisch-anatomisch können wir die Struma nodosa wie die Struma diffusa einteilen, je nach dem Vorwiegen bestimmter histologischer Bestandteile. Eine Struma nodosa hyperplastica oder follicularis analog der Struma diffusa follicularis, welche nur aus kleinen neugebildeten kolloidhaltigen Bläschen besteht, ist sehr selten und nur ganz in Anfangsstadien zu finden, denn fast ausnahmslos finden sich auch bei sehr starker Follikelneubildung, neben den kleinen, von normalen kaum abweichenden Bläschen schon größere, etwas unregelmäßige mit stärkerem Kolloidgehalt, ganz abgesehen von den meist großen, schlauchartigen Mutterbläschen der Knoten. Diese Strumaknoten bilden den Übergang zu der weitaus häufigsten Art der Knotenstruma, der

Struma nodosa colloides (Tafel XXV, Fig. 4).

Hier handelt es sich nicht nur um eine oft ganz bedeutende Vermehrung der Bläschen, sondern namentlich um eine Vergrößerung derselben und eine bedeutende Vermehrung des Kolloids, wobei zahlreiche Bläschen verschmelzen. Es ist dies das Analogon der Struma diffusa colloides. In weitaus der Mehrzahl der Fälle zeigen also diese Knoten eine Kombination von Struma follicularis und colloides.

Struma nodosa parenchymatosa.

In diesen Knoten steht die Zunahme des Epithels im Vordergrund, während nur sehr wenig oder auch kein Kolloid sich findet. Hier müssen wir 2 Formen unterscheiden, welche jedoch nicht immer ganz scharf zu trennen sind.

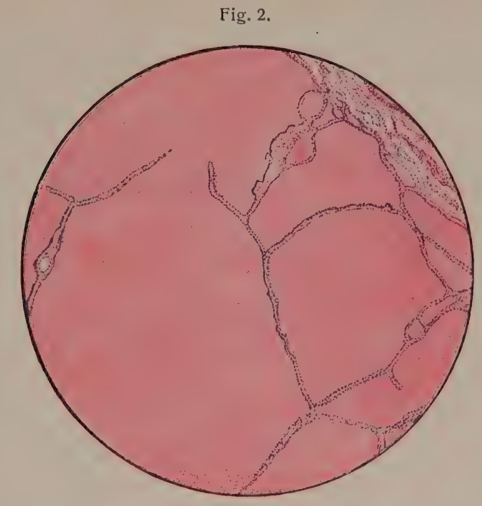
a) Struma parenchymatosa nodosa als Analogon der Struma diffusa parenchymatosa.

Wie wir bei der Besprechung der Struma diffusa parenchymatosa auseinandergesetzt haben, kann aus einer Struma diffusa colloides eine parenchymatosa werden und umgekehrt, unter besonderen Einflüssen. Dasselbe gilt auch für diese Form der parenchymatösen Knoten. Wie dort finden wir: 1. Knoten, in denen die Bläschen Cylinderepithel enthalten, von verschiedener Größe sind, vielfach unregelmäßig mit Papillen, mit keinem Kolloid oder nur

Fig. 1.

Struma hyperplastica oder follicularis diffusa.

Fig. 2.



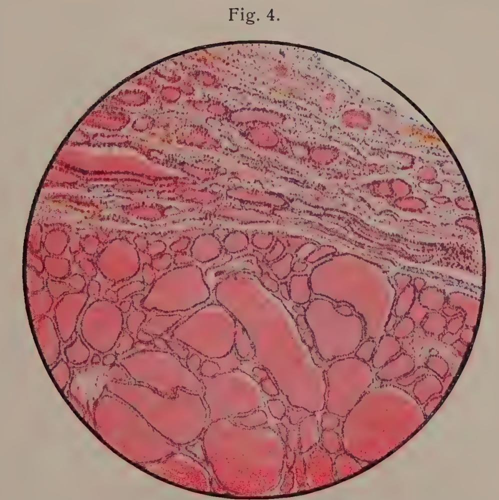
Struma colloides diffusa: fortgeschrittenes Stadium der Kolloidansammlung, Druckatrophie der Epithelwände.

Fig. 3.



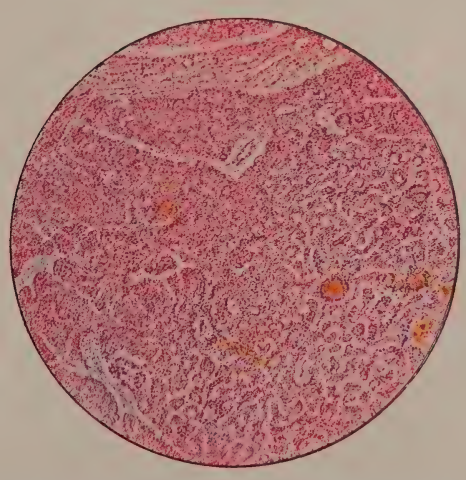
Struma parenchymatosa diffusa.

Fig. 4.



Struma colloides nodosa: zeigt das Fehlen der Septen im Knoten und neben diesem komprimiertes Schilddrüsengewebe.

Fig. 5.



Struma parenchymatosa nodosa: wahres Schilddrüsenadenom zeigt die zum Teil undifferenzierten Zellhaufen im Knoten und neben diesem komprimiertes Schilddrüsengewebe.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Kolloidresten, und 2. Knoten, in denen die Bläschen mehrschichtiges Epithel zeigen und das Lumen der Bläschen mit Zellen angefüllt ist, welche in soliderer oder lockerer Verbindung sind und als desquamiert bezeichnet werden. Dabei ist gar kein oder nur wenig dünnflüssiges Kolloid vorhanden. Diese Form der parenchymatösen Knoten kommt fast nur oder nur bei Basedow und Hyperthyreosen vor und wird als Struma nodosa basedowificata nach *Pierre Marie* und *Th. Kocher* bezeichnet. Hier kommen natürlich alle Übergänge der Struma colloides nodosa zur parenchymatosa nodosa vor, d. h. es können in ein und demselben Knoten kolloide und parenchymatöse Partien vorhanden sein.

b) Struma nodosa parenchymatosa: das Schilddrüsenadenom sensu strictiori (Tafel XXV, Fig. 5).

Diese Knoten bestehen aus neugebildeten Zellen, welche sich nur zum Teil zu kleinen soliden Bläschen entwickeln, zum Teil zu langen Schläuchen anwachsen, in der Mehrzahl aber nur in Zellsträngen oder undifferenzierten Zellhaufen wuchern. Meist enthalten diese Bläschen und Schläuche gar kein Kolloid, auch chemisch ist kein Kolloid nachzuweisen und können diese Knoten ganz jodfrei gefunden werden. Diese Knoten kommen hauptsächlich als einzelne oder multiple, in diffuses Gewebe eingelagerte Knoten vor und finden sich z. B. bei jungen Individuen in Kropfendemiegegenden.

Mit dieser Einteilung, d. h. diesen 3 Arten der Struma nodosa, sind jedoch die Charaktere des Knotenkropfes keineswegs erschöpft, denn es kommen bei dem weiteren Wachstum der Kropfknoten Veränderungen in denselben vor, welche der Struma nodosa ein ganz charakteristisches Gepräge geben, das auch klinisch am meisten ins Gewicht fällt und die Struma nodosa von der Struma diffusa wesentlich unterscheidet. Es ist dies die Neigung der Elemente der Knoten zur Degeneration und die sekundären Prozesse in den Knoten. Diese finden ihre Erklärung in dem von der normalen Schilddrüse und auch von der Struma diffusa abweichenden Bau der Knoten. In den Strumaknoten wächst das Bindegewebe und die Gefäße nicht in regelmäßiger Form, wie bei Struma diffusa und bei der wachsenden normalen Drüse. Hier entwickelt sich das Stroma, die Blut- und Lymphgefäße parallel mit den Follikeln. Das Stroma bildet septenartige Züge zwischen den Bläschen von verschiedener Stärke, wodurch eine Einteilung in Primär- und Sekundärläppchen stattfindet, allerdings ist diese Gliederung eine sehr unvollständige und ungleichmäßige. Von diesem interlobulären Bindegewebssystem gehen nur sehr spärliche Kollagenfasern aus, welche die Capillaren gitterförmig umgeben, zwischen die einzelnen Bläschen herein, eine eigentliche Membrana propria fehlt, so daß das Bläschenepithel den Capillaren und Lymphgefäßen direkt aufsitzt. Für die Strumaknoten bildet das interlobuläre Stroma der umgebenden Läppchen eine fibröse Kapsel, welche sehr verschieden dick ist, von der aus das Bindegewebe und die Gefäße nur an einzelnen Stellen unregelmäßig zwischen die neugebildeten Bläschen des Knotens hereinwachsen. Es fehlt der lobuläre Bau

und auch die breiten interlobulären Septen. Das Stroma, das zwischen den Bläschen der Knoten sich findet, ist sehr verschieden, oft ist es spärlich, wie das interlobuläre Bindegewebe der normalen Drüse und der Struma diffusa, oft aber in bedeutenden, unregelmäßigen Massen und Strängen von Kollagenfibrillen vorhanden. Die Capillaren zeigen hier vielfach kein umgebendes Fasergeflecht von Kollagenfibrillen, oft bilden hier die Bindegewebsfasern eine geschlossene Membrana propria um die Follikel (*Wegelin*). Die Gefäße der Strumaknoten zeigen nur selten die *Schmidt*schen Arterienknospen der interlobulären Arterien der normalen Schilddrüse (*Michaud*, *Getzowa*). Ferner ist daran zu erinnern, daß, was allerdings für die Struma im allgemeinen gilt, die Arteriosklerose an den Gefäßen der Struma sehr viel häufiger und früher gefunden wird, als an den Gefäßen normaler Schilddrüsen. Ferner hat *Monogenow*[71] durch Injektionsversuche nachgewiesen, daß normale Lymphgefäße in den Strumaknoten fehlen und die Lymphräume der Knoten nicht in normaler Weise mit den Lymphgefäßen des umgebenden Gewebes zusammenhängen. Es ist zweifellos, daß dieses, vom normalen abweichende Verhalten des Bindegewebes und der Blut- und Lymphgefäße der so frühen und häufigen Degeneration, die wir in den Strumaknoten finden, Vorschub leistet. Wir sehen nicht nur eine Degeneration des Bindegewebes der Knoten eintreten, sondern auch des Epithels, des Follikelinhalts und der Gefäße. Die Art dieser sekundären Metamorphose der Elemente der Strumaknoten ist eine verschiedene: hyaline Entartung des Bindegewebes sowohl als Sklerose desselben (Fig. 128), Verfettung und namentlich Verkalkung, Verflüssigung des Kolloids, Verfettung und Verkalkung desselben, Eindickung, gelatinöse Degeneration

Fig. 128.



kommen vor, Schwund der Epithelzellen durch dieselben Metamorphosen oder durch Druck von Bläscheninhalt und Zwischengewebe. Bei dem Zerfall der Follikel, namentlich der Zwischenwände mehrerer Bläschen, kann es zu Blutungen kommen und weiteren Veränderungen der Knoten durch das ergossene Blut. Aber die Gefäße selbst degenerieren auch, vor allem beteiligt sich die Bindegewebsschicht der Gefäße an der hyalinen Degeneration, es kommt ferner zu Endothelschwund und infolgedessen zu einer unregelmäßigen Erweiterung der Gefäße, der Capillaren, welche ihrerseits zu Stauung und ihren Folgen Anlaß gibt. Aber viel wichtiger sind die, infolge der Degeneration der Gefäßwand selbst auftretenden Blutungen und ihre Folgen. Das ergossene Blut und seine Umwandlung bedingt seinerseits eine besondere Beschaffenheit des Knotengewebes, wie z. B. die Kautschukkolloidknoten (aus roten Blutkörpern oder Fibrin; *Wiget, v. Sinner*).

Das oben beschriebene veränderte Verhalten der Blut- und Lymphgefäße der Strumaknoten kann seinerseits leicht eine Blut- und Lymphstauung in den Knoten zur Folge haben, welche noch durch die mechanischen Verhältnisse (s. u.) vermehrt wird und seinerseits sekundäre Veränderungen der Knoten zur Folge hat.

Je nachdem nun die eine oder andere Degenerationsform vorliegt oder auch nur prävaliert, gibt man dem Strumaknoten oder der Struma als solcher einen diesbezüglichen Namen: Struma cystica, haemorrhagica, fibrosa, calcarea, gelatinosa.

Relativ selten besteht die Struma nodosa aus einem einzigen Knoten, der gewöhnlich sehr zur Degeneration neigt und dann rasch wächst. Bei diesen isolierten Knoten kommt noch am häufigsten nur eine Degenerationsform oder sekundäre Veränderung vor, welche darnach eine besondere Bezeichnung der Struma erlaubt. Dieses Vorkommen isolierter Knoten hat nichts Erstaunliches angesichts der von der Kropfätiologie unabhängigen primären Anlage der Knoten.

Viel häufiger sind multiple Knoten in Strumen, und dann haben wir es fast immer mit Mischformen der Struma zu tun, d. h. wir finden Knoten von verschiedenem Charakter, sowohl was die primäre als namentlich die sekundäre Veränderung anlangt. Auch in ein und demselben Knoten können verschiedene Entwicklungs- und Degenerationsstadien sich nebeneinander finden.

Anhangsweise ist zu erwähnen, daß die Strumaknoten hie und da Gewebe enthalten, das der Schilddrüse fremd ist. Nicht so selten findet sich echtes Knochengewebe in einem Knoten. Solche Fälle sind als Struma ossea beschrieben worden. Ob es sich um versprengte Keime handelt und die Geschwulst also als Teratom aufzufassen wäre oder ob sich das Gewebe der Knoten wirklich in Knochengewebe umwandelt, ist bisher nicht bewiesen worden. Von anderen Tumoren sind nur noch solche zu erwähnen, welche von in der Schilddrüse eingelagertem Parathyreoideagewebe ausgehen. (Näheres s. im betreffenden Kapitel.)

3. Struma diffusa et nodosa.

Daß es Kombinationen von diffusen und Knotenkröpfen gibt, ja daß es sogar das häufigste ist, daß sich neben Kropfknoten diffuse Strumateile finden, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden, da es sich aus der Pathogenese des Kropfes von selbst ergibt. Relativ selten und mehr bei sporadischem Kropf finden sich größere diffuse Strumen mit nur vereinzelten, meist in der Peripherie, d. h. subkapsulär, gelegenen Knoten (Fig. 129).

Fig. 129.



V. Pathologische Physiologie der Struma.

Durch die Kropfbildung werden zwei verschiedene pathologische Veränderungen erzeugt. Einmal diejenigen, die durch den Kropf auf die Nachbarorgane ausgeübt werden. Es handelt sich hier hauptsächlich um Folgen von Druckeinwirkungen auf: Trachea, Oesophagus, Nerven und Gefäße. Da es für den Rahmen dieses Lehrbuches zu weit führen würde, die pathologische Physiologie dieser Organe mitzubesprechen, so wird dieselbe nur soweit notwendig bei den betreffenden Erscheinungen in der Symptomatologie berücksichtigt werden.

Zweitens die Veränderungen (Störungen), die durch die Kropfbildung in der physiologischen Tätigkeit der Schilddrüse selbst zu stande kommen.

Wir haben in der Einleitung dargetan, daß es heutzutage notwendig ist, den Kropf auch vom gleichen Gesichtspunkte aus zu besprechen, wie Myxödem, Kretinismus und Basedow, nicht etwa, weil alles das Konstitutionsanomalien sind, wie *Bauer* meint, sondern weil durch die Kropfbildung die Schilddrüse funktionell verändert sein kann (s. auch im Kapitel Ätiologie) und weil wir mehr Gewicht legen müssen auf diese funktionellen Störungen bei Kropf als bisher. Es sind zwar diese Störungen schon lange nahegelegt durch die therapeutische Beeinflussung der Strumen durch Thyreoideapräparate (*Bruns*[117]), bekannt sind sie jedoch erst seit der Beschreibung der Symptome

geringer Funktionsstörungen der Thyreoidea durch *Th. Kocher*. Eine weitere Bestätigung haben sie gefunden durch die Blutveränderung, die sich auch hier, aber in geringerem Maße als bei den beiden extremen Funktionsstörungen, dem Myxödem und Basedow, finden (*Th. Kocher*). Endlich ist für die Funktionsstörung bei Struma ein weiterer wichtiger Beweis dadurch gegeben, daß durch Jod- und Thyreoideabehandlung eine Schilddrüsenfunktionsstörung bei Struma sehr leicht hervorgerufen werden kann und unter Umständen ein typischer Basedow (Jodbasedow, *Th. Kocher*) entsteht.

Bei Besprechung der pathologischen Physiologie des Kropfes sehen wir uns zunächst wieder vor der Schwierigkeit, die wir schon bei der Besprechung der Anatomie der Struma hervorgehoben haben: nämlich, daß es bei unserer derzeitigen Fassung des Begriffes „Kropf" schwer ist zu entscheiden, wo die Norm aufhört und wo die Pathologie, d. h. der Kropf, anfängt. Es gilt dies zwar zunächst nur für die Struma diffusa, denn als Kropf muß jeder makroskopisch sichtbare Knoten in der Thyreoidea bezeichnet werden, wenn schon mikroskopisch sichtbare Knotenbildungen auch in ganz normalen Schilddrüsen in kropfendemiefreien Gegenden vorkommen. Die Struma diffusa besteht in der Mehrzahl der Fälle ohne Störungen der physiologischen Tätigkeit der Schilddrüse. Jedoch reagiert die Struma diffusa, wie wir im Kapitel „Pathologische Anatomie" angeführt haben, auf die dort genannten Einflüsse, welche schon die normale Schilddrüse anatomisch verändern, in vermehrtem Maße als diese. Mit diesen reaktiven anatomischen Veränderungen können vorübergehende physiologische, d. h. funktionelle Störungen verbunden sein. Über diese Funktionsstörungen vorübergehender Natur kann hier nicht gesprochen werden. Es können aber auch dauernde Funktionsstörungen die Folge sein, u. zw. viel eher bei der Struma diffusa als bei der normalen Drüse, da das Strumagewebe stärker reagiert als das normale (s. u.).

Bei der Struma nodosa ist erstens hervorzuheben, daß es eine große Anzahl oder sagen wir eine Mehrzahl von Fällen gibt, bei denen sich, neben den Knoten, Drüsengewebe findet, welches eine Läppchenstruktur zeigt, welches also dem Gewebe der normalen Schilddrüse resp. der Struma diffusa gleichzustellen ist. Schon aus diesem Grunde lassen sich die Struma diffusa und nodosa nicht getrennt besprechen. Dies aber noch umsomehr, als auch das Gewebe der Knoten, welches zwar nicht dieselbe Anordnung, aber dieselben Elemente zeigt wie das diffuse Strumagewebe, sich funktionell, d. h. physiologisch analog verhält (s. u.). Ein wesentlicher Unterschied besteht nur darin, daß das Gewebe der Knoten viel leichter und viel rascher einer Degeneration anheimfällt, als das Gewebe der diffusen Struma oder der diffusen Strumaanteile. Physiologisch gesondert zu betrachten sind nur diejenigen Knoten, welche a priori nicht nur eine vom diffusen Gewebe differente Struktur, sondern auch abweichende Elemente aufweisen (s. u.).

Es ist also vor allem hervorzuheben, daß es Knotenstrumen gibt, bei denen sich neben den Knoten histologisch unverändertes Schilddrüsengewebe findet. Es ist dies namentlich der Fall bei größeren Einzel-

knoten. Es kann hier der eine Schilddrüsenlappen normal sein, es finden sich aber auch auf der Seite der Struma normale Drüsenpartien, z. B. auch ein normales Oberhorn, einem Knoten im Unterhorn aufgelagert. Dieses Faktum ist für die Ätiologie der Struma von Bedeutung (s. d.). In diesen Kropffällen besteht keinerlei Funktionsstörung der Schilddrüse.

Findet sich bei einer Knotenstruma nur noch wenig normales Schilddrüsengewebe und sind die vorhandenen Knoten degeneriert, so ist gemäß des funktionellen Anpassungsvermögens des Schilddrüsengewebes eine kompensatorische Veränderung vorhanden, die wir schlechtweg als Hyperplasie bezeichnen oder gemäß dem noch herrschenden Sprachgebrauch als Struma diffusa hyperplastica bezeichnen müssen. Es braucht dann in diesen Strumafällen eine funktionelle Störung nicht vorhanden zu sein, ebensowenig wie in der Mehrzahl der Fälle von Struma diffusa. Bei anderen Knotenstrumen finden sich jedoch, u. zw. namentlich an dem Drüsengewebe zwischen den Knoten, aber auch an den den Knoten aufgelagerten Drüsenteilen Veränderungen, die von der Kompression durch die Knoten herrühren. Diese Kompression des Schilddrüsengewebes kann zur Atrophie desselben führen. Wir finden in diesen Fällen die Folgen verminderter Schilddrüsenfunktion.

Im übrigen verhält sich das diffuse Gewebe neben den Knoten gleich, wie das Gewebe der Struma diffusa; auch hier haben wir die Reaktionsfähigkeit, wie bei der normalen Drüse, d. h. wie bei der Struma diffusa in vermehrtem Maße (s. o.).

In zweiter Linie kommt für die pathologische Physiologie der Struma in Betracht das Verhalten des Knotengewebes selbst. Wir haben in der Einleitung zur Besprechung der pathologischen Anatomie der Struma schon kurz erwähnt, daß von anatomischer Seite angesichts der bedeutenden Struktur- und Wachstumsunterschiede der Kropfknoten im Vergleich zu den diffusen Kröpfen den ersteren jegliche Bedeutung für die Funktion der kropfigen Schilddrüse abgesprochen worden ist. Wir haben dort kurz die Argumente angeführt, welche diese Auffassung unhaltbar machen.

Dafür, daß das Gewebe der Kropfknoten funktionstüchtig ist, haben wir erstens unzweideutige klinische Beweise. Gerade die Entdeckung der lebenswichtigen Funktion der Schilddrüse wurde ja an Individuen gemacht, denen die in toto knotig entartete Drüse entfernt worden war (*Th. Kocher*, 1883). Dann sind eine ganze Reihe von Fällen bekannt, bei denen durch Entfernung auch nur eines einzigen Kropfknotens (z. B. eines Knotens im Processus pyramidalis oder eines Zungengrundstrumaknotens, bei Aplasie der übrigen Drüse) typische Cachexia strumipriva aufgetreten ist. Voll beweisend ist ein Fall von *Th. Kocher* von Myxödem mit congenitaler Schilddrüsenaplasie, bei dem ein Stück Kropfknoten, durch Strumektomie gewonnen, frisch auf das Peritoneum transplantiert wurde: Unter Entwicklung eines baumnußgroßen Kropfknotens aus dem mandelgroßen Transplantat besserte sich das Myxödem ganz bedeutend.

Zweitens haben wir Beweise für die physiologische Wirksamkeit des strumösen Gewebes in der Analogie dieser Wirkung mit der Substanz aus normalen Schilddrüsen. Sowohl beim Menschen als bei der experimentell erzeugten Cachexia thyreopriva wirkt die Substanz von Struma nodosa bessernd und heilend auf die Symptome des Schilddrüsenausfalls. Ferner ist auch die Wirkung auf den Stoffwechsel und auf das weiße Blutbild analog derjenigen der gesunden Schilddrüsensubstanz gefunden worden.

Drittens sind chemische Untersuchungen von Strumen gemacht worden, welche die physiologische Wirksamkeit derselben beweisen. *Oswald* hat in der Struma nodosa und diffusa dasselbe Thyreoglobulin gefunden wie in normalen Drüsen, ebenso dasselbe Nucleoproteid, was wir bestätigen können. Das jodhaltige Thyreoglobulin aus Strumen hat dieselben physiologischen Eigenschaften wie dasjenige aus normalen Drüsen. Es ist im stande, die Symptome des Schilddrüsenausfalls günstig zu beeinflussen resp. verschwinden zu machen (*Oswald*, *Kocher*, *Marine*).

Nachdem festgestellt ist, daß strumöses Gewebe normal funktionieren kann, entsteht die Frage, ob dies stets der Fall ist und ob nicht gewisse Unterschiede gegenüber der normalen Funktion bestehen.

Es bedarf keiner weiteren Erläuterung, daß die Funktion des strumösen Gewebes abnimmt oder aufhört, sobald die Degeneration, die bei der pathologischen Anatomie beschrieben ist, einsetzt. Wir erinnern hier daran, daß die Degeneration im Strumaknoten im allgemeinen früher und leichter einsetzt und weiter geht als in diffusen Kröpfen (s. Pathologische Anatomie). Bevor jedoch die Degeneration einsetzt, finden wir gegenüber normalen Drüsen gewisse Unterschiede. Zunächst chemisch: Das Gewebe der nicht degenerierten Kropfknoten ist durchschnittlich relativ jodärmer als das normale Schilddrüsengewebe, meist auch absolut; eine Struma kann aber dennoch absolut mehr Jod enthalten als eine normale Schilddrüse. Die Menge des vorhandenen Thyreoglobulins ist wechselnd, bei der Kolloidstruma vermehrt. Das Thyreoglobulin verhält sich gleich wie in der normalen Drüse. Sein Jodgehalt wechselt, jedoch ist er durchschnittlich, gegenüber dem mittleren Jodgehalt des Thyreoglobulins normaler Drüsen, vermindert. Er kann jedoch wie derjenige des Thyreoglobulins normaler Drüsen bei Jodzufuhr bedeutend zunehmen. Die Wirksamkeit dieses Thyreoglobulins sowie der getrockneten Kolloidstrumasubstanz geht proportional mit dem Jodgehalt. Das Thyreoglobulin aus Strumen und die Strumasubstanz überhaupt ist also durchschnittlich weniger wirksam, weil weniger jodhaltig als die normale Drüse. Dabei kann der Gesamtthyreoglobulingehalt der Struma dennoch vermehrt sein.

Betreffs der physiologischen Wirkung der Strumasubstanz wurde oben angeführt, daß dieselbe wie diejenige der normalen Schilddrüsensubstanz proportional dem Jodgehalt geht (*Roos*[72], *Ronio*[73], *Kocher*[74]).

Das Strumagewebe reagiert aber auf Jodzufuhr per os und auch percutan sehr verschieden. Jod kann unter Umständen auch in ganz geringen Dosen eine

bedeutende Funktionsstörung bei Strumösen erzeugen, deren Kenntnis wir der Beschreibung des Jodbasedows durch *Th. Kocher* verdanken. Wir müssen sogar für den Basedow die Struma in gewissen, aber keineswegs seltenen Fällen als disponierend ansehen (s. d.). Ferner ist durch die experimentellen und klinischen Arbeiten von *des Ligneris, Marine* und *A. Kocher* nachgewiesen, daß intensive und lange fortgesetzte Jodbehandlung die Degeneration des Strumagewebes begünstigt, trotzdem sie eine dauernde Hyperämie erzeugt.

Es ist nun möglich, und das muß immer und immer wiederholt werden, das verschiedene Verhalten der Strumen gegenüber der Norm auf quantitative Veränderungen zurückzuführen. Die Vermehrung des Thyreoglobulins in den Strumen ist nachgewiesen, es ist wenig jodhaltig, besitzt aber die Möglichkeit, wie das normale Thyreoglobulin, sehr reichlich Jod aufzunehmen und wird darnach specifisch sehr wirksam wie das normale Thyreoglobulin; wir können also eine Vermehrung des normalen wirksamen Stoffes haben. Ja, es kann eine Jodierung über die Norm stattfinden. Die Wirkung auf den Organismus resp. die pathologisch-physiologische Wirkung hängt dann nur ab von der Quantität des resorbierten resp. secernierten Schilddrüseneiweißes.

Bei der Physiologie der normalen Drüse haben wir ausgeführt, daß im gewöhnlichen nur sehr wenig Schilddrüseneiweiß gebraucht resp. secerniert wird und daß dessen Jodierung sehr wahrscheinlich wechselt und daß anzunehmen ist, daß das im Bläscheninhalt gespeicherte Material periodisch vermehrt benützt wird (z. B. bei Intoxikationen und Infektionen), daß überhaupt periodisch mehr Material gebraucht wird und deshalb die Speicherung stattfindet. Demgemäß können wir die pathologisch-physiologischen Veränderungen des Schilddrüsengewebes durch die Strumabildung bezeichnen: als eine quantitative Veränderung der Resorption und Sekretion und infolgedessen auch der Speicherung von **physiologischem** Schilddrüsenmaterial, aus der also nicht notwendigerweise und auch keineswegs immer eine Störung der Funktion und eine Schädigung des Organismus resultiert.

Eine solche tritt ein bei erschwerter Abfuhr resp. verminderter Vascularisation und bei plötzlich durch irgendwelche Ursache gesteigerter Vascularisation, ferner bei dauernd relativ verminderter Resorption von Jod oder bei plötzlich zu reichlicher Aufnahme von Jod. Es resultieren daraus die folgenden, meist geringen, aber periodisch stärkeren Funktionsstörungen bei Kropf:

1. am häufigsten durch verminderte Sekretion von Schilddrüsenmaterial oder Sekretion von zu wenig wirksamem (zu wenig jodiertem) Material eine Hypothyreose;

2. meist periodisch durch vermehrte Sekretion von Schilddrüsenmaterial oder Sekretion von zu wirksamem (zu stark jodiertem) Material eine Hyperthyreose.

Sobald nun im Strumagewebe die aus der pathologischen Anatomie bekannte Veränderung des Epithels, des Bläscheninhaltes und des Stromas, die

histologisch als Degeneration bezeichnet wird, einsetzt, so haben wir es mit einer Veränderung resp. Verminderung der Resorption von Schilddrüsenmaterial zu tun und mit einer Abnahme oder einem Versiegen der Funktion des Strumagewebes überhaupt. Die Degeneration tritt, wie aus der pathologischen Anatomie hervorgeht, bei Knotenstrumen viel früher ein als bei diffusen. Sie betrifft auch den Bläscheninhalt resp. das Kolloid. Es erhebt sich die Frage, ob in diesen Fällen eine Sekretion von chemisch verändertem Bläscheninhalt vorkommt. Hierfür haben wir keine Beweise, ja nur ungenügende Anhaltspunkte. Die experimentell durch Injektion von Strumasaft erzeugten toxischen Erscheinungen sind hiefür nicht beweisend.

Es ist hier der Ort, wie bei der Besprechung der pathologischen Physiologie des Basedow ein Wort zu sagen über die für die Art der Funktionsstörung gewählten Bezeichnungen. Es ist ein langjähriger, aber höchst unnützer und resultatloser Streit, ob wir es mit Hypo-, Hyper- oder Dysthyreoidismus resp. Thyreose zu tun haben. Es kann sich hier nicht darum handeln, alle die Gründe für die eine oder die andere Bezeichnung anzuführen. In neuerer Zeit hat eine Reihe jüngerer Autoren auf diesem Gebiete bewußt oder unbewußt die Bezeichnung Dysthyreose nicht nur für Basedow, sondern auch für Myxödem und Struma angewendet. Die Autoren glauben damit eine neue Errungenschaft auf dem Gebiete der Schilddrüsenpathologie gemacht zu haben und schreiben sich unter totaler Ignorierung früherer, bedeutenderer Arbeiten gegenseitig eine Reihe von Funden zu, die schon lange gemacht sind. Sie benützen neuere Methoden, wie das *Abderhalden*sche Dialysierverfahren, deren Resultate vom größten Interesse sind, deren Ausnützung zur Lösung der Frage feinerer Funktionsstörungen der Blutdrüsen zum mindesten verfrüht ist. Wir haben uns bemüht, an Hand einer großen Zahl von eigenen und einschlägigen Arbeiten das wiederzugeben, was wir bis jetzt über die Funktion der Schilddrüse bei Kropfbildung wissen. Der Schluß, den man daraus ziehen kann, ist, wie bei der Zusammenfassung unseres derzeitigen Wissens über die Funktion der normalen Drüse, nicht einfach. Schon die neuere Auffassung einer doppelten Schilddrüsenfunktion, einer antitoxischen und einer sekretorischen, wie wir sie in unserer histologisch-chemischen Arbeit über die Basedowstruma zuerst wiedergegeben haben, läßt es überhaupt nicht zu, die Störungen der Schilddrüsenfunktion mit einem einfachen Namen zu bezeichnen. Unsere obigen Ausführungen haben gezeigt, daß wir es mit quantitativen Veränderungen der Resorption, Speicherung und Sekretion von normalem Schilddrüsenmaterial zu tun haben, und das gibt uns das Recht, in Anlehnung an die klinischen Erscheinungen bei Fehlen der Schilddrüse und hiezu gegensätzlichen Erscheinungen, unter Vergleich von Anatomie, Physiologie und Klinik, an den Bezeichnungen Hypo- und Hyperthyreoidismus resp. Thyreose festzuhalten. Wir sind uns dabei sehr wohl bewußt, daß die quantitativen Veränderungen des Schilddrüsenmaterials auch eine gewisse qualitative Veränderung zur Folge haben, aber dies ist eben schon in der normalen Drüse der Fall und hier nur in vermindertem oder

vermehrtem Maße. Wenn man hier von einer Dysfunktion sprechen will als von einer Sekretion eines über die Norm verstärkten oder unter die Norm abgeschwächten Sekrets, wäre dies allenfalls noch zulässig, obschon es richtiger wäre, von einer qualitativ verstärkten oder abgeschwächten Sekretion zu sprechen. Jedoch hier von Dysthyreose im Gegensatz zu Hyper- und Hypothyreose zu sprechen, wie dies immer geschieht, ist durchaus unrichtig. In dem Sinne eines qualitativ verstärkten oder abgeschwächten Sekrets ist auch eine andauernde Hyper- oder Hypothyreose ohneweiters möglich. Wir geben zwar gern zu, daß dem der Ausdruck Hyper- und Hypothyreose im strengen Sinne des Wortes nicht entspricht. Es ist eben, wie schon eingangs erwähnt, nicht möglich, die komplizierte Funktionsstörung mit einem einfachen Namen zu bezeichnen. Es wäre dann besser, von einer Functio laesa zu sprechen und dies ist es auch allein, was z. B. die Untersuchungen mit *Abderhaldens* Verfahren ergeben, und weiter können auch die Autoren den Begriff Dysthyreose nicht fassen. Sie tun es auch nicht, mit Ausnahme *Kloses* und *Marimons.* Über die Beurteilung von *Kloses* Dysthyreose siehe bei Basedow. Wir möchten also vorschlagen, daß künftighin jeder Autor, der von Dysthyreose oder Dysglandulose irgend einer Art spricht, auch gleich seine bestimmte Ansicht über die Art der Functio laesa gibt.

VI. Die Funktionsstörungen der Schilddrüse bei Kropf.

Es ist dies zum ersten Male, daß bei der Bearbeitung des Kropfes in einem Lehrbuch die Beziehungen der Struma zur Funktion der Schilddrüse einer eingehenderen Besprechung unterzogen werden. Wir haben im vorhergehenden Kapitel die Erklärung für das Zustandekommen von Funktionsstörungen bei Kropf gegeben. Daraus geht hervor, daß solche Störungen zwar häufig, aber keineswegs immer vorhanden sind und daß es durchaus unrichtig ist, jeden Kropf als Funktionsanomalie oder Degenerationszeichen zu erklären. Es ist dies eine Verwechslung von Folgen und Ursachen, wenn auch, wie wir im Kapitel Ätiologie ausgeführt haben, das endemische resp. familiäre Vorkommen des Kropfes der Schilddrüsenfunktionsstörung und der Kropfbildung Vorschub leistet. Zweitens haben wir im vorigen Kapitel ausgeführt, daß es schwierig ist, den verschiedenen Arten der Funktionsveränderung bei Kropf bestimmte Namen zu geben. Wir kamen zu dem Schlusse, daß es bei unseren heutigen Kenntnissen das Richtige ist, zwischen verminderter und vermehrter Funktion und deren Folgen für den Organismus zu unterscheiden, und teilen auch im folgenden die Symptome der Störung der Drüsenfunktion bei der Struma in diese zwei Arten ein. Dabei soll aber speziell hervorgehoben werden, wenn bestimmte Symptome sich nicht mit dem Begriff der verminderten oder vermehrten Schilddrüsenfunktion erklären lassen.

In zweiter Linie erhebt sich die Frage: Sind die Kropffälle mit Symptomen verminderter oder vermehrter Schilddrüsenfunktion den Kapiteln Cachexia thyreopriva, Myxödem oder Basedow zuzuteilen? Es unterliegt keinem Zweifel, daß ein prinzipieller Unterschied nicht besteht, aber es würde

diese Krankheitsbegriffe zu sehr erweitern und, wie wir schon im Kapitel Basedow hervorgehoben haben, die Diagnose derselben unnütz komplizieren. Es ist denn auch schon lange eine Trennung, wenn auch nicht eine prinzipielle, gemacht worden von *Th. Kocher* und später von *Krecke*, welche die Begriffe Hypo- und Hyperthyreoidismus und Hypo- und Hyperthyreose geschaffen haben. Wenn wir also den Thyreoidismus resp. die Thyreosen von der Cachexia thyreopriva, Myxödem und Basedow trennen, so müssen wir wissen, was wir dem einen und was dem andern Kapitel zuzählen sollen.

Wir würden vorschlagen, als Thyreosen zu bezeichnen: Alle Fälle von Funktionsstörung der Schilddrüse, bei denen kein progressiver Charakter, bis zum Vorhandensein des ausgesprochenen Krankheitsbildes der Cachexia thyreopriva oder der *Basedow*schen Krankheit vorhanden ist; bei denen Symptome des Hypo- oder Hyperthyreoidismus zwar stetig vorhanden sind, bei denen aber nur periodisch resp. vorübergehend durch bestimmte physiologische und pathologische Einflüsse die ausgesprochenen Krankheitssymptome sich zeigen.

Es könnte sich nun die Frage erheben, ob zu der Diagnose Thyreose überhaupt stets ein Kropf gehört? Da finden wir uns vor einer Schwierigkeit, die wir in den vorhergehenden Kapiteln schon mehrmals erwähnt haben. Da wir heutzutage wie früher jede Vergrößerung der Schilddrüse überhaupt als Kropf bezeichnen, so ist es schwer, die Grenze zwischen der Norm und der Pathologie, d. h. der Kropfbildung zu ziehen. Ferner haben wir, namentlich im Kapitel Basedow, hervorgehoben, daß es auch dem ganz geübten Untersucher in praxi oft nicht möglich ist, die genaue Größe der Schilddrüse palpatorisch festzustellen. Gestützt auf diese Schwierigkeiten ist eine Mehrzahl von Autoren und Ärzten dazu gekommen, die Diagnose einer Thyreose nicht auf die Untersuchung der Schilddrüse zu basieren, sondern sie aus dem Vorhandensein gewisser Krankheitssymptome zu stellen und auch aus solchen Symptomen eine Thyreose zu diagnostizieren, die zwar durch eine Funktionsstörung der Schilddrüse bedingt sein können, aber nicht bedingt sein müssen.

Wie wir schon im Artikel Basedow dieses Handbuches hervorgehoben haben, ist *Chvostek*[75] der erste gewesen, der mit vollem Recht Stellung genommen hat gegen den in neuerer Zeit immer weiter gefaßten Begriff der *Basedow*schen Krankheit resp. der Thyreosen, und der zuerst vorgeschlagen hat, die Diagnose Basedow fruste fallen zu lassen. Nachdem früher die Bedeutung der Schilddrüse für den Basedow überhaupt negiert wurde, findet man jetzt überall Thyreosen. Das eine ist so falsch wie das andere. *Chvostek* hat versucht, die Schwierigkeit in der Diagnosestellung der Thyreosen, welche zu einer eigentlichen „Hyperthyreose" der Ärzte geführt hat, dadurch zu beseitigen, daß er die Bedeutung der Schilddrüse für den Basedow und die Thyreosen, die er zwar nicht negieren kann, möglichst herabsetzt, mit der Begründung, daß unsere Beweise für die Thyreogenese dieser Krankheiten un-

genügende seien, daß überhaupt die Annahme einer pathologischen Schilddrüsenfunktion und deren Morbiditätsfolgen für den menschlichen Organismus nicht bewiesen werden könne. Zur Aufklärung der Thyreosen setzt nun *Chvostek* an Stelle der uns allerdings noch unvollkommen bekannten Pathologie der Schilddrüse die abnorme Konstitution, das Vitium primae formationis. Wir werden gleich sehen, daß eine Anzahl der Fälle von Basedow, Myxödem und auch der Thyreosen durch eine Konstitutionsanomalie zu der Krankheit disponiert werden, daß aber diese abnorme Anlage uns die Ätiologie und die Pathogenese der Symptome dieser Krankheiten befriedigend erklären könne, ist eine gewagte Behauptung.

Wir müssen zu der Frage der Thyreosen zweierlei bemerken: 1. Wie wir oben gesagt haben, wird sicherlich heutzutage eine ganze Menge von Krankheitsbildern auf eine pathologische Erkrankung der Schilddrüse zurückgeführt, bei denen keine solche vorliegt. Woran liegt dies aber? Meist nur daran, daß überhaupt gar nicht versucht wird, die Erkrankung der Schilddrüse nachzuweisen. Dies ist ja allerdings nicht so einfach. *Theodor Kocher*, welcher als erster auf Grund seiner Totalexstirpationen des Kropfes das Krankheitsbild des Schilddrüsenausfalls beschrieben hat und damit den Experimenten der Physiologen und den schon geäußerten Vermutungen innerer Mediziner über die Bedeutung der Schilddrüse einen festen Boden gab, hat stets darauf das Hauptgewicht gelegt, daß zunächst die Veränderung an der Schilddrüse selbst festgestellt wird. Das ist auch wirklich möglich, allerdings handelt es sich, wie wir sehen werden, nicht nur um die Feststellung, ob eine Struma vorhanden ist oder nicht. *Theodor Kocher*[76] hat dann in seinen weiteren Publikationen diejenigen Krankheitssymptome genau fixiert, die mit Sicherheit auf einer herabgesetzten oder vermehrten Funktion der Schilddrüse beruhen, welche auch durch die Verabfolgung normaler Schilddrüsensubstanz gebessert oder vermehrt, verstärkt werden. Er hat ferner nachgewiesen, daß sich im Blute dieser Schilddrüsenkranken eine Reaktion zeigt, welche das weiße Blutbild quantitativ verschiebt und die Gerinnungszeit des Blutes verändert und welche bei der Verabfolgung von normalen Schilddrüsenpräparaten in charakteristischer Weise zu- oder abnimmt. Allerdings ist diese Prüfung nicht so einfach, wie es zuerst den Anschein hatte. Die weißen Blutkörper sind ein sehr feines Reagens, und vor allem muß man sich klar sein, was zwar *Theodor Kocher* niemals behauptet hat, sondern andere ihm in den Mund gelegt haben, daß diese Blutreaktion für die Schilddrüse nicht specifisch ist, sondern bei Störungen mannigfacher Art und auch bei Erkrankung anderer Blutdrüsen vorkommt. Daß dabei aber, wie *Bauer*[77] anzunehmen scheint, das lymphocytenbildende Gewebe stets abnorm veranlagt sei, ist durchaus unrichtig. Gewiß finden sich gerade bei den Erkrankungen der Blutdrüsen eine Anzahl von Fällen, bei denen eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes vorhanden ist, bei der es sich fragen kann, ob sie nicht hereditär bedingt ist, aber es liegt hier direkt eine

Begriffsverwirrung vor. Der Zustand des lymphoiden Gewebes ist hier eine ganz untergeordnete Frage; wir wollen nur die lymphocytäre Reaktion im Blute, welche nun einmal bei Schilddrüsenerkrankungen vorhanden ist, verwerten zur Diagnose dieser Erkrankungen. Mag man bei noch so vielen pathologischen Zuständen, namentlich, wie *Bauer*[79] nachzuweisen versucht, bei allen Degenerierten Lymphocytosen finden, so ist das für unsere Frage ganz gleichgültig, denn es ändert gar nichts an der Tatsache, daß das normale lymphoide Gewebe auf Schilddrüsenstörungen mit einem vermehrten Übertritt von Lymphocyten ins Blut reagiert, u. zw. auch bei Fällen von Schilddrüsenerkrankung, bei welchen, außer in der Schilddrüse, überhaupt keine Veränderungen in anderen Organen gefunden werden. Es bestätigt nur die Tatsache, die schon bekannt ist, daß es auch Fälle von Schilddrüsenerkrankungen (Myxödem, Basedow und Thyreosen) gibt, bei denen congenitale Hypertrophie des lymphoiden Gewebes vorhanden ist, welche wohl die lymphocytäre Reaktion auf Schilddrüsenerkrankung verstärkt. Von einem degenerierten weißen Blutbild als Specificum für Konstitutionsanomalien zu sprechen, ist ebenso falsch, wie von einem specifischen weißen Blutbild bei Basedow oder Myxödem. Es handelt sich um eine diagnostisch wertvolle Reaktion, die sich im Blute Schilddrüsenkranker, zugleich mit einer Verschiebung der Gerinnungszeit des Blutes, findet.

Will man also diese Reaktion zur Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen, namentlich funktionellen, verwerten, so muß man einmal möglichst andere Einflüsse auf das weiße Blutbild ausschalten und anderseits die Blutreaktion nur dann für die Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen verwerten, wenn gleichzeitig eine Veränderung der Schilddrüse selbst und Symptome, welche sicher thyreogen sind, nachgewiesen werden können. In dieser Beziehung haben die Arbeiten *Theodor Kochers*[80] zu wenig Beachtung gefunden. Wir geben zwar ohneweiters zu, daß diese Feststellungen großer Übung und Erfahrung bedürfen. Durch diese kombinierte Untersuchung der Schilddrüse können eine große Zahl der heute unter der Diagnose Thyreose figurierenden Krankheitszustände aus dieser Kategorie ausgeschieden werden, wie *Chvostek* mit Recht wünscht.

2. Die genauen anatomischen Untersuchungen haben dargetan, daß häufig eine Erkrankung auch anderer Blutdrüsen bei der Thyreose gefunden wird. Diese Befunde und der Nachweis des engen Zusammenhangs der Blutdrüsen (Korrelation) überhaupt haben es nahegelegt, bei allen Thyreosen nach Störungen auch anderer Blutdrüsen zu suchen. Obschon es nachgewiesen ist, daß gerade für die Thyreosen, im Gegensatz zum Morbus Basedowii und dem congenitalen Myxödem, die Mitbeteiligung anderer Blutdrüsen eine Ausnahme ist, so ist doch die Untersuchung daraufhin, wie sie auch im folgenden angeraten wird, gegeben. Gerade dabei handelt es sich vor allem darum, die für die einzelnen Blutdrüsen pathognomonischen Symptome festzustellen. Da unsere Kenntnisse für viele dieser Drüsen noch sehr spärliche sind, ist dies allerdings schwer.

Wir haben in dem Artikel Basedow dieses Handbuches eine solche Einteilung der Symptome nach unseren jetzigen Kenntnissen gegeben und darnach eine Einteilung der Basedowfälle gemacht. Daraufhin muß unsere Aufmerksamkeit vor allem gerichtet sein, die Erkrankungen der verschiedenen Drüsen auseinanderzuhalten, was trotz des engen Zusammenhanges derselben untereinander gelingen dürfte. Liegen aber anatomische oder auch nur funktionelle Erkrankungen anderer Drüsen, neben der Thyreose vor, so erhebt sich die Frage: Sind sie gleichzeitig oder sekundär entstanden oder vor der Schilddrüsenerkrankung schon vorhanden gewesen? Im Kapitel Basedow haben wir auch diese Frage genau besprochen an Hand unserer jetzigen Kenntnisse. Es geht daraus hervor, daß sowohl primäre als sekundäre, als auch gleichzeitige Erkrankung anderer Blutdrüsen in einer Anzahl von Fällen bei Basedow und den Thyreosen nachweisbar ist. Aber auch für den ausgesprochenen Basedow und viel mehr noch für die Thyreosen ist dies keineswegs immer der Fall. Wir verfügen über Sektionen ausgesprochenster *Basedow*scher Krankheit, ohne anatomische Veränderung irgend einer andern Blutdrüse, außer der Schilddrüse, was auch *Melchior* bestätigt. Anderseits kann die sekundäre Erkrankung anderer Drüsen mit aller Wahrscheinlichkeit klinisch und anatomisch für eine große Anzahl von Fällen festgestellt werden, und endlich ist eine vorgehende Veränderung bestimmter Blutdrüsen in einer Anzahl von Fällen anzunehmen. Auch eine vorgehende Veränderung der Schilddrüse selbst kommt nicht selten vor, was *Theodor Kocher* schon lange als Schilddrüsendisposition beschrieben hat und was wir sowie *Holmgren*, *Gautier*, *Wilson* und *Plummer* anatomisch nachgewiesen haben. Was diese dem Ausbruch der Schilddrüsenerkrankung vorgehenden Veränderungen der Blutdrüsen anbetrifft, so haben wir für einige derselben anatomische Anhaltspunkte, daß sie schon congenital bestanden haben. Hier können wir der jetzt so beliebten Konstitutionsanomalie eine **bestimmte** anatomische Basis geben, und wir können auch deren Entstehung zurückführen auf Erkrankungen des Organs in der **Ascendenz**. Wir können also, wie wir dies schon im Kapitel Basedow getan haben (s. d.), die Schilddrüsenerkrankungen anatomisch einteilen 1. in reine Schilddrüsenerkrankungen, 2. in solche mit gleichzeitiger Erkrankung anderer Blutdrüsen, 3. in solche mit sekundärer Erkrankung anderer Blutdrüsen und 4. in solche mit vorgehender, oft congenitaler, konstitutioneller Erkrankung der Schilddrüse oder anderer Blutdrüsen. Daß aber auch andere Konstitutionsanomalien, die wir nur an den sog. degenerativen Stigmen erkennen können, bei Schilddrüsenkranken öfter als bei anderen Kranken und, sagen wir richtiger, öfter als bei Gesunden vorkommen, ist durchaus unrichtig. Das beweist schon die vollständige Heilung der Schilddrüsenkranken durch die richtige Behandlung, wenn anders man überhaupt den Begriff eines gesunden Individuums noch, neben einem degenerierten Menschen, zurecht bestehen lassen

will. In den Rahmen unserer Beschreibung der Schilddrüsenkrankheiten gehört also ein Teil der Konstitutionsanomalien, so wie in die vorzügliche Darstellung der Konstitutionskrankheiten von *Bauer* ein Teil der Schilddrüsenkrankheiten gehört.

Klinische Erscheinungen der Funktionsstörung der Schilddrüse bei Kropf.

A. Verminderte Funktion der Schilddrüse bei Kropf.

a) Ätiologie.

Zunächst sind bei einem Kropfkranken ursächliche Momente zu suchen, die das Auftreten von Insuffizienz der Drüsenfunktion auslösen können.

Tritt eine Strumabildung schon im frühen Kindesalter ein, so stellt sich, gemäß der stärkeren Inanspruchnahme der Schilddrüse in der Wachstumsperiode, leicht Insuffizienz ein.

Etwas Ähnliches ist bei strumösen Frauen, durch die stärkere Inanspruchnahme der Schilddrüse während der Schwangerschaft, Lactation etc., möglich.

Ferner können, bei alten Kropfträgern, Insuffizienzsymptome eintreten, infolge der, in der kropfigen Schilddrüse, rascher eintretenden Alters- resp. Aufbruchsdegeneration (s. Pathologische Anatomie).

Ferner können Ernährungs- und Wohnungsverhältnisse resp. -änderungen den Anstoß geben (vgl. deren Einfluß auf normale Drüsen).

Von hervorragender ätiologischer Bedeutung sind chemische und infektiöstoxische Einwirkungen akuter und chronischer Natur, die noch stärkeren Einfluß auf die kropfige als auf die normale Schilddrüse haben.

Endlich ist auf das Verhalten der übrigen endokrinen Drüsen zu achten, deren Anforderungen an die Schilddrüse von der strumösen Drüse nicht so gut entsprochen werden kann.

b) Symptome.

Die Symptome der verminderten Schilddrüsenfunktion bei Kropf:

Es kann das typische Bild der Cachexia thyreopriva bestehen, d. h. es können sämtliche Symptome vorhanden sein, aber in geringerem Grade als bei totalem Versiegen der Funktion (hierüber s. das Kapitel Myxödem). Oder es können nur einzelne Erscheinungen bestehen.

Bei wachsenden Individuen kann ein Stillstand oder ein bedeutend langsameres Körperwachstum die eintretende Insuffizienz der kropfigen Schilddrüse anzeigen. Dazu kommt oft Trägheit, Unachtsamkeit, Abnahme der Intelligenz, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, hartnäckige Verstopfung. Alles dies war früher nicht vorhanden und hat sich scheinbar ohne Ursache unter Zunahme des Kropfes eingestellt.

Bei erwachsenen Kropfkranken stellen sich, mit Ausnahme des Wachstumsstillstandes, dieselben Symptome ein. Dazu kommt eine Zunahme des Ge-

wichtes. Bedeutender Fettansatz, der oft etwas lokalisierter auftritt: supraclavicular, in den Lendengegenden, am Abdomen und namentlich um die Hüften.

Sehr zu beachten sind die Veränderungen an der Haut: zunächst die blasse Farbe, die bald einen gelblichen Ton annimmt, macht sich früh, namentlich an den Augenlidern und Lippen bemerkbar. Die Gesichtshaut überhaupt erscheint blaß, sehr charakteristisch sind aber dabei die hochroten bis blauroten Wangen. Die Haut an den Streckseiten der Extremitäten wird etwas rauh, was sie früher nicht war. Die Hände und Füße fühlen sich kalt an, sind oft bläulich. Der Patient schwitzt nicht mehr wie früher.

Von eminenter Wichtigkeit sind die Störungen der Geschlechtsorgane, vornehmlich bei Frauen. Dysmenorrhöen und namentlich Menorrhagien, d. h. Auftreten sehr starker Menses, die früher normal oder eher schwach waren. Kommt dann zur selben Zeit das Abblassen der Haut, so wird dies als Anämie in Zusammenhang gebracht und womöglich eine gynäkologische Behandlung eingeleitet. Auf diese Symptome ist von *Th. Kocher* schon lange hingewiesen worden. Sie wurden in neuerer Zeit von den Gynäkologen voll bestätigt. *Sehrt*[78] glaubt, daß die Hypofunktion der Schilddrüse eine Disposition zur Eklampsie abgibt.

Von großer Wichtigkeit sind die hypothyreotischen Schmerzen, welche besonders im Nacken, entlang den Sternocleidomastoidei, aber auch sehr häufig in Gelenken (Knie, Schulter, Finger) geklagt werden und als Rheumatismus bezeichnet werden. Hier sind noch speziell Schmerzen am Herzen zu erwähnen. Sie machen sich als eigentliche Schmerzempfindungen oder aber als Contractionen, auch Krämpfe, mit oder ohne Beklemmung, geltend. Dabei kommt auch das Gefühl von Herzklopfen und Tachykardie, meist anfallsweise vor, ohne objektiven Befund (vgl. aber hierzu die Symptome von Hypoparathyreoidismus).

Neben der Trockenheit und Schwellung der Haut kann auch eine solche der Schleimhäute vorhanden sein. Auch darauf können Appetitlosigkeit, schlechter Geschmack im Munde, Auftreibung der Därme und Verstopfung beruhen.

Die Schwellungen der Haut mit durchscheinend weißlicher Farbe, das eigentliche Myxödem, kann lokalisiert auftreten: am deutlichsten an den Augenlidern und auch submaxillar. Charakteristisch ist auch das periodische Auftreten dieser Schwellungen zugleich mit den oben genannten rheumatoiden Schmerzen.

Als von ganz wesentlicher Bedeutung haben sich die Veränderungen des Blutes bei den mit Hypothyreose behafteten Kropfkranken erwiesen (*Th. Kocher*). Sie bestehen, wie beim eigentlichen Myxödem (s. d.), in einer Verminderung der Zahl der neutrophilen Leukocyten und Vermehrung der Lymphocyten und einer beschleunigten Gerinnung. Die Abhängigkeit der Blutveränderung von der Funktionsherabsetzung der Schilddrüse beweist ihre Normalisierung durch Schilddrüsenpräparate. Wir haben also in der Blutveränderung und ihrer Beeinflussung durch die Therapie das beste diagnosti-

sche Mittel für die Erkenntnis der Hypothyreose bei Kropf (*Th. Kochers* funktionelle Prüfung). Endlich haben *Bauer*, *Lampé* und *Fuchs* mit *Abderhaldens* Dialysierverfahren einen Abbau von Schilddrüsengewebe mit dem Serum gewisser Kropfkranker gefunden. Es kann also auch dieses Verfahren zur Diagnose der Functio laesa benützt werden.

Die Symptome, welche auf Rechnung einer Funktionsstörung der übrigen Organe mit innerer Sekretion kommen, sind in den betreffenden Kapiteln näher einzusehen.

Es kommen wesentlich in Betracht Hypophyse, chromaffines System, Geschlechtsdrüsen, Thymus und Parathyreoidea.

Am häufigsten ist die Hypothyreose bei Kropf mit Hypoparathyreose kombiniert, und diesbezüglich ist aufmerksam zu machen, daß vor allem bei Vorhandensein von zeitweiligen periodischen Schmerzen an Hypoparathyreose gedacht werden muß. Dieselben charakterisieren sich, abgesehen von dem anfallsweisen Auftreten, durch ihre Lokalisation auf der Brust, namentlich in der Gegend des Herzens, auf dem Scheitel oder auch mitten im Schädel, im Abdomen, Rücken und in den Extremitäten. Beweisender für die Natur dieser Schmerzen ist ihre auch anfallsweise Kombination mit Schwere und Steifigkeit der Extremitäten mit Parästhesien, ferner mit Angstgefühl, Atemnot und Beklemmung, endlich mit eigentlichen klonischen und namentlich tonischen Konvulsionen, mit Laryngospasmus. Daß eine reine Trennung von Thyreoidea und Parathyreoideasystem nicht immer möglich ist und eine große Abhängigkeit des einen von dem andern besteht, hat neuerdings *Forsyth* in einer Anzahl von Arbeiten, auch vergleichend anatomischer Natur, nachgewiesen. Selbstverständlich ist bei einer Strumabildung an eine mechanische Schädigung der Parathyreoidea zu denken. Praktisch ist eine solche jedoch nur ganz ausnahmsweise vorhanden.

B. Abnorm vermehrte Funktion der Schilddrüse bei Kropf.

a) Ätiologie.

Die ursächlichen Momente, welche bei einem Kropfkranken Symptome von abnorm vermehrter Funktion auslösen können, sind die folgenden:

Einmal finden wir, daß dieselbe Ursache, die wir für die Auslösung von Symptomen verminderter Funktion bei Kropfkranken verantwortlich machen können, auch solche vermehrter Funktion hervorrufen kann. Es handelt sich um infektiös-toxische Einwirkungen. Während wir dort entweder wegen der Verminderung des funktionierenden Gewebes oder wegen des weniger wirksamen vorhandenen Sekrets Symptome verminderter Funktion auftreten sehen, bekommen wir hier durch das vermehrte oder verstärkte vorhandene Sekret Symptome zu starker Funktion. Wesentlich ist allerdings dabei das Verhalten der Vascularisation des strumösen Gewebes. Es darf auch nicht vergessen werden, daß bei einem Teil der Strumen noch normales Drüsengewebe neben dem strumösen sich findet. Diese Veränderung des Sekretes in Kröpfen kann

ebenso zu Zeiten vermehrter Inanspruchnahme, also Vascularisation der Schilddrüse (Pubertät, Menstruation, Stillungsperiode), wenn eine vermehrte Resorption stattfindet, Symptome von Hyperthyreoidismus hervorrufen.

Ferner können bei den so disponierten Kröpfen psychische Erregungen akuter und chronischer Natur auf dem Wege der Gefäß- und sekretorischen Nerven eine vermehrte Sekretion und Symptome von Hyperthyreoidismus hervorrufen. Allerdings sind diese meist vorübergehender Natur. Eines der wichtigsten ursächlichen Momente für Hyperthyreoidismussymptome bei Kropf wirkt auf chemischem Wege, es ist die Jodbehandlung der Kröpfe. Bei den bisher angeführten Ursachen für Hyperthyreoidismus bei Struma war einigermaßen als disponierendes Moment eine allerdings nicht gleichzeitige oder unmittelbar vorhergehende, aber frühere Jodbehandlung vorausgesetzt. Denn neben anderen Ursachen ist doch die medikamentöse Jodzufuhr das Hauptmoment für die Verstärkung des vermehrten, in der Struma retinierten Sekretes durch Vermehrung seines Jodgehaltes. Dieser Umstand erklärt auch, warum es sehr verschiedener, oft ganz geringer medikamentöser Joddosen bedarf, um Symptome von Hyperthyreoidismus bei Struma hervorzurufen. Meist handelt es sich allerdings um massive Dosen, namentlich in homöopathischer Form, oder um fortgeführte Jodbehandlung, trotzdem schon Symptome vorhanden sind. Wir haben bei Strumen die Wirkung der Jodbehandlung unter Kontrolle der Jodein- und ausfuhr und des Jodgehaltes des Kropfes studiert. Hierbei hat es sich gezeigt, daß offenbar bei Überschreiten eines gewissen Optimums des Jodgehaltes das resorbierte Schilddrüsen- resp. Strumajodeiweiß Symptome von Hyperthyreoidismus hervorruft. Damit stimmen auch unsere Beobachtungen und die *Fonios*, die sogar bei Myxödem mit übernormal jodiertem Strumaeiweiß Symptome von Hyperthyreoidismus ergaben, was durch Jod allein auch in sehr hohen Dosen, bei Myxödem niemals zu erzielen ist. Bei Cachexia thyreopriva, d. h. bei schilddrüsenlosen Individuen, kann man durch Jod wohl einen Jodismus, aber niemals einen Thyreoidismus erzeugen. Charakteristisch für die Wirkung des Jods im Sinne des Hyperthyreoidismus und Bedingung für die vermehrte Sekretion ist die damit eintretende Hyperämie der Struma oder von Strumaanteilen.

Endlich können auch beim Auftreten von Hyperthyreoidismussymptomen bei Struma die übrigen Drüsen mit innerer Sekretion in ursächlichem Zusammenhang stehen. Es kommen namentlich in Betracht: Thymus, chromaffines System, Geschlechtsdrüsen, Pankreas, Lymphdrüsen, Milz.

b) Symptome der vermehrten Schilddrüsenfunktion bei Kropf.

Die Fälle, wo bei einer vorhandenen Struma ausgesprochener Basedow hinzutritt, Struma basedowificata (*Pierre Marie, Kocher*), sind nicht so selten, wie früher angenommen wurde. Die Tatsache, daß in Kropfgegen-

den Basedow selten vorkommt, beruht nur darauf, daß in der Struma so häufig sekundäre Veränderungen, also eine Degeneration des funktionierenden Gewebes eintreten. Die Kropfbildung selbst, namentlich die diffuse Struma, bei der, wie wir sahen, die sekundäre Degeneration erst später und nicht so leicht eintritt, disponiert im Gegenteil, unter bestimmten Voraussetzungen, zu Basedow (*Kocher*, *Gautier*). Über die Fälle von Kropf, bei denen der Symptomenkomplex des Basedow in einer seiner verschiedenen Formen deutlich ausgesprochen und progredient ist, siehe das Kapitel „Basedow". Diese Fälle sind vom Basedow durchaus nicht abzutrennen, wie es so viele Autoren stets wieder, aber ohne Erfolg, versuchen. Die Frage, ob überhaupt alle Kropffälle mit Symptomen von vermehrter Schilddrüsenfunktion zum Basedow zuzurechnen sind, ob es sich, wie viele Autoren annehmen, um eine ununterbrochene Reihe nur quantitativ verschiedener Erkrankungen handelt, läßt sich heute, wie wir schon in der Einleitung zu diesem Kapitel ausgeführt haben, folgendermaßen beantworten: Es ist am besten, wenn wir unterscheiden zwischen 1. Hyperthyreose oder Hyperthyreoidismus, was dasselbe ist, und 2. *Basedow*scher Krankheit. Hierbei ist der wichtigste Unterschied, daß es sich bei Basedow um eine progrediente Krankheit mit bestimmtem, allerdings nicht stets gleichem Verlauf handelt, während der Hyperthyreoidismus einen nichtprogredienten, nur periodisch sich steigernden Symptomenkomplex darstellt. Dabei ist aber daran festzuhalten, daß der Hyperthyreoidismus bei sich wiederholenden oder länger einwirkenden Ursachen, wahrscheinlich unter Mithilfe bestimmter Bedingungen, in einem progredienten Basedow übergehen kann und tatsächlich häufig übergeht. Dies kommt ganz besonders für die Therapie in Betracht. Es ist deshalb die Kenntnis des Hyperthyreoidismus von so eminenter Bedeutung, weil quasi die richtige Behandlung desselben eine Prophylaxe der *Basedow*schen Krankheit bedeutet. Die Symptome des Hyperthyreoidismus bei Kropf sind die folgenden: Das typische Bild äußert sich in gesteigerter Erregbarkeit, großer Unruhe und Hastigkeit, sog. Nervosität mit vasomotorischen Störungen: Kongestion, Hitze, Schweiß, Tachykardie und Herzklopfen bei geringen Anlässen, dabei glänzende Augen (*Kraus*[81]), beim Fixieren etwas starre Augen, von den Lidsymptomen des Basedow: *Kocher*, *Dalrymple* (Genaueres siehe dort), Neigung zu Durchfällen auf äußere Anlässe hin, gestörter Schlaf, leichter, meist nur bei Erregung auftretender, feinschlägiger Tremor der ausgestreckten Hand und des gestreckt erhobenen Beines, Schweiß, Haarausfall, leichte Ermüdung, oft unmotivierte Gewichtsabnahme, leichter Stimmungswechsel, schwache Menses. Diese Symptome können sich bei einem Kropfträger langsam entwickeln, so daß sie sehr häufig von demselben gar nicht bemerkt werden, sondern nur von seiner Umgebung oder vom Arzte, oder aber sie treten akut, zuerst nur anfallsweise auf. Das erstere kommt mehr bei der diffusen, das letztere bei der Knotenstruma vor.

Eine Vergrößerung der vorhandenen Struma wird aber dabei keineswegs immer beobachtet; hie und da jedoch, aber meist nur bei diffusen Strumen, wird ein An- und Abschwellen beobachtet, das früher nicht vorkam. Hie und da werden vom Patienten selbst Gefäßsymptome an seiner Struma beobachtet.

Die letzteren sind bei der objektiven Untersuchung von maßgebender Wichtigkeit für die Diagnose von Hyperthyreoidismus. Die Gefäßsymptome bestehen in Erweiterung der Arterien, der Capillaren und der Venen, also in einer eigentlichen Hyperämie resp. vermehrter Blutdurchströmung des Kropfes. Jedoch ist, namentlich bei der Struma nodosa, die vermehrte Blutfüllung des Parenchyms, die sich als Expansivpulsation äußern kann, viel schwerer festzustellen. Da nun auch bei Strumen ohne Hyperthyreoidismus große Arterien sehr häufig sind und auch Geräusche darbieten, so ist für Hyperthyreoidismus eigentlich nur die Capillarerweiterung charakteristisch. Es ist also objektiv bei Kropf keineswegs leicht, die Veränderung, die als Basedowifikation bezeichnet wird, festzustellen. Charakteristisch ist es, wenn Geräusche nicht nur über den großen Arterien, sondern überhaupt über der Struma oder aber Strumateilen zu hören sind. Es ist meist ein systolisches oder auch systolisch verstärktes Blasen. Dazu kommt noch eine besondere, als kompakt zu bezeichnende Konsistenz des Kropfgewebes.

Aus den Blutveränderungen bei der *Basedow*schen Krankheit geht auch das Charakteristische für die Hyperthyreose hervor. Eine Verminderung der Zahl der neutrophilen Leukocyten, eine Vermehrung der Lymphocyten bei einer verlangsamten Gerinnung sind für Hyperthyreose charakteristisch. Es ist aus dem oben Gesagten ohneweiters ersichtlich, daß bei Hyperthyreoidismus die Veränderungen geringer sein müssen als bei Basedow und daß sie besonders zu gewissen Zeiten, d. h. periodisch, stärker auftreten. Dies muß namentlich bei Bestimmung der Gerinnung berücksichtigt werden. Angesichts der Blutveränderung bei Hypothyreose und dem nur periodisch stärkeren Auftreten der Hyperthyreoidismussymptome ist die funktionelle Prüfung nach *Kocher* (Blutveränderung nach Verabfolgung von Schilddrüsenpräparaten) von wesentlicher diagnostischer Bedeutung.

Kropfherz.

Da der Symptomenkomplex des Kropfherzens nur zum Teil zu den funktionellen Störungen gehört, ist es besser, denselben in einem eigenen Kapitel zu besprechen. *Kraus* hat diesen Namen 1899 zuerst eingeführt. Vorher und seither haben sich eine Reihe von Autoren damit beschäftigt (*Rose, Kocher, Minnich*[82], *Blauel*[83], *Bauer*[84], *Aschner, Bircher*[85], *v. Cyon, Scholz, Volckammer*[86], *Stroebel*[87], *Marine, v. Müller, v. Krehl, Falta, Eppinger*).

1. Das eigentliche Kropfherz, das **pneumische** oder **dyspnoische**, gehört zu den mechanisch bedingten Symptomen des Kropfes (s. nächstes Kapitel).

2. Das **Stauungskropfherz** (*Kraus, Rose*). Dieses beruht primär auf dem Drucke der Struma auf die Gefäße und wäre als solches den mechanisch be-

dingten Symptomen des Kropfes zuzurechnen. Sekundär können aber durch die venöse Stauung im Kropf Symptome von Funktionsstörung der Schilddrüse hinzukommen. Daher muß das Stauungskropfherz hier auch einer Besprechung unterworfen werden.

Die Wirkung der venösen Stauung auf die Schilddrüse ist von *Blum*, *Lüthi* und namentlich *Verebely* experimentell festgestellt worden. Schon anatomisch ist eine bestimmte Veränderung, die derjenigen bei Basedow ähnlich ist, vorhanden (s. Pathologische Anatomie). Die dabei gefundene Vermehrung der Lymphsekretion aus der Schilddrüse könnte eine Erklärung für das Auftreten von Symptomen von Hyperthyreoidismus geben. Jedoch sind solche nur, was die Beeinflussung des Stoffwechsels anbetrifft, konstant gefunden worden. *Blum* fand auch Tachykardie.

Das klinische Bild des Stauungskropfherzens besteht vor allem in Tachykardie, die aber selten die Pulsfrequenz erreicht wie bei Basedow. Dabei ist Dyspnoe ohne Tracheostenose, zuerst nur bei Anstrengung, kardiale Dyspnoe, vorhanden. Bei längerer Dauer vergrößert sich das Herz nach links, der Puls wird unregelmäßig, arhythmisch, oft dickrot, der Blutdruck wird labil, es treten Cyanose und Stauungssymptome auf, wozu auch Schwellung der Lider und Protrusio bulbi gehört. Daneben ist nun fast immer Tremor, Hitze, Schweiß, aber meist nur in leichtem Grade vorhanden. Dabei kommen auch Augensymptome, Glanzauge, Lidsymtpome vor, die von den eben genannten Augensymptomen durch Stauung zu trennen sind, auch Durchfälle und Abmagerung. Es ist sicher, daß die letzteren Symptome solche von Hyperthyreoidismus sind und daß wir es hier schon mit der Kombination von Stauungskropfherz mit Hyperthyreoidismus zu tun haben. Es ist jedoch sicher, daß es Fälle gibt, bei denen diese Symptome des Hyperthyreoidismus vollständig und dauernd fehlen. Es ist also bei dem Stauungskropfherz nicht die notwendige Folge, daß durch die Stauung im Kropfe Hyperthyreoidismus hervorgerufen wird, sondern es frägt sich, ob wir bei den mit Hyperthyreoidismus kombinierten Fällen von Stauungskropfherz nicht stets die Erklärung für die Komplikation auf die Jodbehandlung der Struma zurückzuführen haben.

3. Das **hyperthyreotische Kropfherz** (*Kocher*, *Kraus*). Es gibt Strumakranke, bei denen längere Zeit nur geringe Symptome von Basedow bestehen, die sich leicht als hyperthyreotische charakterisieren lassen, die den eben genannten, das Stauungskropfherz komplizierenden analog sind, nämlich Tremor, Hitze, Kongestionen, Schweiß, Lidsymptome, Durchfälle, Abmagerung, vermehrter Dermoautographismus, gestörter Schlaf, bei denen aber oft während langer Zeit Herzsymptome im Vordergrund stehen. Nämlich: habituelle Tachykardie, die oft hohe Grade erreicht, im Gegensatz zu derjenigen bei Stauungskropfherz, mit dem Gefühl von Herzklopfen, Steigerung des Blutdrucks, Dikrotie des Pulses, Herzdilatation, die aber nicht immer zu konstatieren ist. Charakteristisch für diese Symptome, wie für den Hyperthyreoidismus überhaupt ist das periodische Auftreten und noch mehr die periodische Verschlimmerung. Es wirken hier zur Verschlimmerung dieselben Ursachen, wie

bei den Exacerbationen der *Basedow*schen Krankheit, nämlich körperliche und geistige Überanstrengung, Aufregungen, Infektionen, Intoxikationen, Jod, Thyreoidin. Es ist dieses Kropfherz dem Hyperthyreoidismus oder Morbus Basedowii beizuordnen, wohl am besten unter der Bezeichnung Äquivalent, je nachdem die Erscheinungen mehr periodisch oder konstant vorhanden sind, je nachdem die Symptome progressiv sind oder nicht. Was das Hervortreten der Herzerscheinungen und das relative Zurücktreten der übrigen Hyperthyreoidismuserscheinungen bedingt, ist nicht sicher. Bei dem hyperthyreotischen Kropfherzen finden wir eine Struma diffusa oder nodosa, häufiger das erstere. Die histologische Untersuchung der Struma gibt hier dieselben Bilder, wie wir sie bei Hyperthyreoidismus und Basedow beschrieben haben. Sehr wesentlich ist, daß hier auch die für Hyperthyreoidismus charakteristische Blutveränderung vorhanden ist. Die vasculären Erscheinungen an der Struma sind hier meist nur periodisch, bei Exacerbationen deutlich vorhanden. Wichtig ist die fast vollständige Wirkungslosigkeit der Herzmittel, wie bei Basedow, insofern nicht Stauung vorhanden ist. Das hyperthyreotische Kropfherz gehört also in das vorige Kapitel zu dem Symptomenkomplex des Hyperthyreoidismus bei Kropf. Zur Diagnose des hyperthyreotischen Kropfherzens ist die *Kocher*sche funktionelle Schilddrüsendiagnose von wesentlicher Bedeutung, indem wir hier, wie bei Basedow, mit Jod und Thyreoidin eine Verschlimmerung der Symptome, eine deutliche Verschlimmerung der Blutveränderung im Sinne des Basedowblutes bekommen. Charakteristisch ist es auch, wenn durch Jod oder Thyreoidin das hie und da vorher normale Blut basedowisch wird.

4. Das **hypothyreotische** oder **dysthyreotische Kropfherz**. Nachdem wir den Begriff des hyperthyreotischen Kropfherzens genau gezeichnet und die Möglichkeit der Diagnose desselben besprochen haben, muß noch eine Gruppe von Kropfkranken besprochen werden, bei denen auch die Symptome des Herzens ganz im Vordergrund stehen, die sich aber mit keiner der bisher beschriebenen Formen von Kropfherz indentifizieren lassen. *Kraus, Minnich* und *Bauer* haben schon ein hypothyreotisches Kropfherz beschrieben, jedoch decken sich ihre Beschreibungen und namentlich ihre Auffassung der Natur dieses Symptomenkomplexes nicht ganz mit dem folgenden:

Es handelt sich um Knotenstrumen, bei denen mit Sicherheit ein Druck auf die Trachea oder die Gefäße auszuschließen ist, bei denen auch keine vasculären Erscheinungen an der Struma vorhanden sind. Hier sind noch viel mehr, als bei den übrigen Formen, die Symptome des Herzens im Vordergrund. Die subjektiven Symptome sind Herzklopfen, Druck- und Bleklemmungsgefühl, Angstgefühl, unbestimmte Unruhe, Brust- resp. Herzschmerz. Diese Symptome treten zunächst nur anfallsweise auf, zuerst selten, allmählich häufiger, öfters zu ganz bestimmten Zeiten und auch Stunden. Objektiv sind die Veränderungen des Pulses resp. der Herzcontractionen das erste Zeichen. Der Herzschlag wechselt in der Frequenz, dann im Rhythmus. Die Dimensionen des Herzens sind im Anfang normal, wechseln dann etwas, um nachher einer dauernden Vergrößerung Platz zu machen, die gewaltige Grade er-

reichen kann. Die Vergrößerung betrifft das rechte und linke Herz, dabei brauchen keine Zeichen von Veränderung der Blutverteilung, keine Stauung zu bestehen. Der Blutdruck bleibt lange normal, wechselt oft etwas, nimmt bei längerer Dauer meist ab. Der Herzspitzenstoß ist oft verstärkt. Auscultatorisch ist eine Spaltung der Töne sehr häufig, ebenso systolische Geräusche, selten diastologische Geräusche. Vasomotorische Erscheinungen kommen vor, meist nur anfallsweise. Es ist charakteristisch, daß keineswegs jede körperliche Anstrengung die Erscheinung erzeugt oder verschlimmert. Sie kommen scheinbar ganz ohne Grund in der Ruhe, häufig beim Zubettegehen oder beim Erwachen. Häufig nach psychischen Aufregungen. Häufig nach dem Essen. Sehr wichtig erscheint uns eine gewisse Abhängigkeit von der Art der Ernährung; reichliche oder reine Eiweißkost hat einen verschlimmernden oder auslösenden Einfluß. Häufig finden sich in diesen Fällen dyspeptische Zustände, chronische abnorme Gasansammlung im Magen mit häufigem, die Patienten sehr belästigendem Aufstoßen ohne Geschmack. Solche Zustände stellen sich auch nüchtern ein. Die Patienten finden durch diese gastrischen Krisen stets eine Verschlimmerung des Herzens, eine solche ist objektiv post hoc zu konstatieren. Wir haben also hier den Symptomenkomplex *Roemholds*[88], der gastrokardialen Herzneurose. Auch hier sind, wenn keine Stauung vorhanden ist, Herzmittel sozusagen ohne Wirkung. Von Basedowsymptomen ist meist ein leichter Tremor vorhanden, häufig Schweiß, der aber mehr in Anfällen auftritt. Der Schlaf ist keineswegs immer gestört. Die Kranken sind gar nicht immer erregbar, unruhig oder hastig, im Gegenteil oft auffällig ruhig. Psychische Anstrengung oder Aufregung bringen auch keine Symptome von allgemeiner Nervosität hervor, sondern nur die Exacerbation der Herzsymptome. Die Kranken machen vielfach durchaus nicht den Eindruck von Nervösen. Sehr wesentlich erscheint uns, daß hie und da deutliche Symptome von Hypothyreoidismus vorhanden sind. Das Blutbild ist meist verändert, aber nicht immer in typischer Weise. Auch die Beeinflussung des Blutbildes durch Jod und Thyreoidin findet nicht immer im gleichen Sinne statt. Wesentlich ist auch, daß Jod und Schilddrüsenpräparate nicht immer, allerdings bei längerem Gebrauch doch, schädlich wirken.

Histologisch findet man in den exzidierten, meist in Degeneration begriffenen Kolloidstrumen nicht das typische Bild von Basedow oder Hyperthyreoidismus, sondern eine starke Vascularisation degenerierter Partien, die aber Zeichen vermehrter Resorption aufweisen. Chemische Untersuchungen haben eine bedeutende Inkongruenz des Eiweiß- und Jodgehaltes ergeben.

Die Erscheinungen sind langsam progressiv, können aber sehr schwere Grade erreichen, so daß der Puls absolut unzählbar wird, fast anhaltende Herzdyspnoë vorhanden ist, leichte, aber deutliche Cyanose und Eiweiß im Urin auftritt. Bei der ersten Untersuchung erschrickt der Arzt, so daß er oft den Patienten erschreckt. Es können jedoch diese Zustände sehr lange bestehen bleiben, ohne daß Stauung und schlimmere Zeichen von Herzinsuffizienz auftreten. Erst wenn letzteres der Fall ist, läßt sich mit Herzmitteln etwas erreichen, gewöhnlich tritt aber trotzdem eine Verschlimmerung ein und wird die

Prognose schlecht. Den Beweis für die strumigene Natur des Leidens erbringt nur die Therapie. Die Entfernung der Struma resp. der Kropfknoten bringt das Leiden in einer ganz erstaunlich kurzen Zeit nicht nur zum Stillstand, sondern zur völligen Ausheilung. Hier hat man den bestimmten Eindruck, als ob mit der Entfernung des erkrankten Schilddrüsenanteils die Quelle des Toxins entfernt sei.

Es ist hierin ein wesentlicher Unterschied gegenüber der Operation bei hyperthyreotischem Kropfherz gegeben. Auch dort haben wir den günstigen, heilenden Einfluß der partiellen Strumektomie, aber derselbe gestaltet sich mehr analog wie bei Basedow. Es besteht hier einmal das *Kocher*sche Gesetz von der Proportionalität des Erfolges mit dem Grade der Reduktion funktionsfähiger Schilddrüsen resp. Kropfgewebes und zweitens ist die Heilung beim hyperthyreotischen Kropfherzen, nach der Kropfoperation, wie bei Basedow keine so prompte, gemäß der Erkrankung der ganzen Drüse. Es ist wahrscheinlich, daß die Formen von Kropfherz, die *Kraus*, *Ortner*, *Minnich*, *v. Cyon* beschrieben haben und die sich mit der mechanischen und der hyperthyreotischen Form von Kropfherz nicht identifizieren lassen, zum Teile wenigstens, hierher gehören. Es sei aber hervorgehoben, daß es nicht richtig ist, von einer thyreopriven Störung zu sprechen.

In neuerer Zeit macht sich die Meinung geltend, daß die uns unbekannte Kropfnoxe eine direkte schädigende Wirkung auf den Herzmuskel habe. Diese Ansicht stützt sich einerseits auf die experimentellen Befunde *Birchers*, der bei Ratten parallel mit der experimentellen Kropfentwicklung durch Kropfwasser eine Herzvergrößerung und Herzhypertrophie mit trüber Schwellung und fettiger Degeneration sowie Leukocyteninfiltration der Herzmuskulatur in Herdform fand. Zweitens auf die Befunde bei der Schizotrypanose von *Chagas*, bei der sich die Trypanosomen nicht nur in der Schilddrüse, wo sie eine Thyreoiditis hervorrufen, sondern auch im Herzmuskel, wo sie eine interstitielle Entzündung und Degeneration bewirken, finden. Was die letzteren Befunde anbelangt, so können wir dem Trypanosoma Cruzi eine specifische Bedeutung für die Ätiologie des Kropfes überhaupt nicht zusprechen (s. im Kapitel „Ätiologie"). Zweitens ist eine besondere Beziehung und Abhängigkeit zwischen der Trypanosomiasis thyreoideae und cordis nicht nachgewiesen. Beide haben keine andere Bedeutung, als die Trypanosomenherde in den Muskeln, Nebennieren, Hoden, Centralnervensystem etc. auch haben.

Was die *Bircher*schen Befunde anbelangt, so sind dieselben zweifelsohne von großem Interesse; sie wurden beim Hunde auch von *Marine* bestätigt, zwar nur, was die Herzhypertrophie anbelangt. Myokarditische Herde fand *Marine* nicht. Beim Menschen hingegen lassen sich Herzveränderungen, Hypertrophie und Dilatation etc. sozusagen niemals bei beginnenden Strumen nachweisen, wenn keine funktionelle Störung der Schilddrüse vorhanden ist. Es wird in dieser Beziehung die Behandlung der Kröpfe und deren Folgen für das Herz viel zu wenig beachtet. Auch die *Bircher*schen experimentellen Befunde sind

zum Teile so zu deuten (Herzerscheinungen nach Thyreoidinfütterung und nach Schilddrüsenoperationen, neben Kropfwassertränkung bei Hunden). Was die Rattenstrumen anbelangt, so haben wir uns im Kapitel „Ätiologie" über deren Beurteilung ausgesprochen. In gleicher Weise wie die Struma sind auch die myokarditischen Veränderungen nicht ganz einwandfrei, indem die Ratte ein außerordentlich empfindliches Tier gegen Infektionen und Intoxikation jeder Art ist. Ferner fehlt eben auch für die Herzveränderungen wie für die Strumabildung der positive Ausfall eines jeden einwandfreien Experimentes. Es handelt sich nur um vereinzelte positive Befunde.

Marine, der keine myokarditischen Befunde hatte, glaubt seine experimentell mit der Strumabildung und auch bei spontan kropfigen Tieren gefundenen Herzvergrößerungen auf eine Mehrarbeit des Herzens infolge der stark vermehrten Vascularisation der schon normal so gut vascularisierten Schilddrüse zurückführen zu können. Das würde aber etwas ganz anderes bedeuten und würde sich den auf physikalischen Ursachen beruhenden Formen des Kropfherzens sub 1 und 2 anschließen. Beim Menschen ist zunächst etwas Ähnliches nicht festgestellt. Wenn es auch vorkäme, so müßte man eine kompensatorische Regulierung ohneweiters annehmen, zu Störungen würde es nur unter gewissen pathologischen Bedingungen kommen. Ob die von *Bauer* beschriebene Form des torpiden Kropfherzens hierher gehört, läßt sich nicht sicher sagen. Wir haben diese Form nicht beobachtet ohne Funktionsstörung der Schilddrüse. Wir glauben, daß wir zur Stunde nicht das Recht haben, von einer thyreopathischen Herzhypertrophie bei Kropf zu sprechen.

Allgemeine Bemerkungen über das Kropfherz.

Wenn wir auch 4 besondere Formen von Kropfherz namentlich pathogenetisch ziemlich gut voneinander abgrenzen können, so ergeben sich praktisch doch noch eine Reihe sehr wichtiger Punkte, die hier hervorgehoben werden müssen:

1. Die Kombination der verschiedenen Formen. Das mechanische Kropfherz, sowohl das dyspnoische als das Stauungskropfherz, können sich nicht nur miteinander, sondern auch mit dem hyperthyreotischen und dysthyreotischen kombinieren. Dadurch wird nicht nur ein komplizierter Symptomenkomplex geschaffen, sondern es kommt oft zu einem Circulus vitiosus zwischen den mechanischen und den funktionellen Einflüssen.

2. Es ist auch beim Kropfherz und dessen Beurteilung die Therapie, die zur Behandlung des **Kropfes** angewandt wurde, in jedem Falle in Erfahrung zu bringen. Es ist oben ausgeführt worden, daß die Jodtherapie einer, wenn nicht **der** wichtigste Faktor für die Entstehung von Hyperthyreoidismussymptomen bei Strumakranken darstellt. Auch für qualitative Störungen in der Funktion des Kropfgewebes kommt der Jodgehalt und daher die Jodbehandlung der Struma in Betracht. Es frägt sich in **jedem** Falle von Kropfherz, ob nicht die vorhandenen Hyperthyreoi-

dismussymptome einfach von der übermäßigen Jodbehandlung der Struma, die trotz aller Mahnungen von den Ärzten stets weiter betrieben wird, herrühren. Es ist dies namentlich bei dem mit funktionellen Symptomen kombinierten, dyspnoischen und Stauungskropfherzen der Fall.

3. Ist bei jedem Falle von Kropfherz daran zu denken, daß neben den thyreogenen kardiovasculären Veränderungen solche organischer Natur vorhanden sein können. Es ist hier vor allem darauf aufmerksam zu machen, daß wir ja leider noch viel zu häufig Fälle von Basedow sehen, mit sekundären, organischen Veränderungen, wobei die Hauptrolle die Myodegeneratio cordis spielt. Dasselbe kann bei einem lange bestehenden Kropfherzen eintreten. Es ist eben oft nicht möglich, mit unseren Hilfsmitteln zu entscheiden, ob neben der Hyperthyreose eine Myose vorhanden ist.

In zweiter Linie kommt die Sklerose in Betracht. Es ist vor allem auch darauf aufmerksam zu machen, daß ganz bestimmte Beziehungen der Funktion der Schilddrüse und der Entstehung der Arteriosklerose bestehen. Wir weisen einerseits darauf hin, daß die Sklerose auch in weit höherem Grade gefunden wird (*Isenschmid*, *Sanderson*), anderseits auf die Beziehungen, die auf dem Wege der Nebennieren durch die Thyreoidea auf das Gefäßsystem ausgeübt werden. *Herz*[173] glaubt auch, daß Arteriosklerose der Abdominalgefäße eine Insuffizienz des Pankreas bedingt, deren Rückwirkung auf die Schilddrüse wiederum von Bedeutung ist. Endlich ist auf die so beliebte und verbreitete Jodbehandlung der Arteriosklerose hinzuweisen.

4. Im Anschluß an das eben Gesagte ist es auch beim Kropfherz wichtig, auf das Verhalten der anderen Drüsen mit innerer Sekretion zu achten. Was die besonderen Symptome des Kropfherzens anbelangt, so kommt hier hauptsächlich in Betracht das Verhalten der Nebennieren und Parathyreoidea. Eine funktionelle Prüfung des vegetativen Nervensystems ist deshalb neben der Funktionsprüfung der Schilddrüse auch in den Fällen von Kropfherz angezeigt. In besonderer Beziehung zum Kropfherzen kann die Hypophyse wegen ihrer Beziehungen zur Fettsucht stehen. Endlich kommt gerade beim Kropfherzen und seinen hyperthyreotischen und thyreotoxischen Symptomen der Einfluß der Genitaldrüsen ganz besonders in Betracht. Schon ätiologisch sind die Pubertät, die Gravidität, Lactationsperiode und das Klimakterium und überhaupt geschlechtliche Einflüsse für die kardiovasculären Neurosen längst bekannt. Unsere Kenntnisse über die Beziehungen der Geschlechtsdrüsen und der Thyreoidea lassen auch ohneweiters den Zusammenhang von hyperthyreotischen und hypertoxischen Symptomen bei Struma mit Einflüssen von seiten der Genitalsphäre erklären. Es ist also hierauf ganz besonders zu achten, wenn bei einem Kropfkranken resp. einem Kropfträger funktionelle Störungen auftreten. Über die Beziehungen der Thymus zum Herzen sind wir noch keineswegs aufgeklärt. Daß ein physi-

kalischer Einfluß bei Thymusvergrößerung aufs Herz, wie bei Schilddrüsenvergrößerung, eintreten kann, unterliegt keinem Zweifel. Die experimentellen Befunde, die für eine chemische Beeinflussung des Herzens durch das Sekret der Thymus sprechen, haben sich nicht bestätigt. Die Aufstellung eines Schemas für die funktionellen Störungen der Thymus, denjenigen der Thyreoideen nachgebildet, hat keinen Wert (s. noch Thymus bei Basedow).

5. Darf hier (s. das Kapitel „Mechanische bedingte Symptome des Kropfes") nicht unerwähnt bleiben, daß durch eine Struma auch auf mechanischem Wege die Herznerven gestört werden können. Man hat diese Seite der Kropfpathologie ganz in den Hintergrund gesetzt, seit der Erkenntnis der Wirkung des Schilddrüsensekrets auf die Herzregulatoren. Diese mechanischen Einflüsse auf Herznerven sind sicherlich bei den mechanischen Kropfherzen öfters dabei. Nahegelegt werden sie hie und da durch das sozusagen unmittelbare Verschwinden der Erscheinungen nach Strumektomien.

In neuerer Zeit hat *Andrassy*[89] eine Lanze gebrochen für die mechanische Entstehung der Tachykardie bei Kröpfen. Er stützt seine Annahme wesentlich auf das häufige Vorkommen von Tachykardie bei intrathoracischen Strumen und auf die prompte Wirkung der operativen Entfernung dieser Kröpfe. Bei der Besprechung der mechanisch bedingten Symptome des Kropfes, unten, ist die Beeinflussung der umgebenden Nerven durch die Struma besprochen. Es hat etwas Verführerisches, durch den Druck, namentlich in der oberen Thoraxapertur eingekeilter Kropfknoten auf die Ganglien des Sympathicus und die Herzäste des Vagus, die so häufigen Herzerscheinungen beim Kropf zu erklären. Es läßt sich aber dieser Druck leider nicht nachweisen, sondern nur vermuten und auch experimentell sind bisher keine Anhaltspunkte dafür gegeben worden.

Zusammenfassend geht aus den Bemerkungen über Kropfherz hervor, daß wir es in der Mehrzahl der Fälle mit einer Kombination von verschiedenen Ursachen zu tun haben, die teils außerhalb der Struma gelegen sind, teils durch dieselbe bedingt oder vermittelt werden. Es kann in der Mehrzahl der Fälle, in Anlehnung an die beschriebenen 4 Typen von Kropfherz, die genaue Diagnose gemacht werden. Zweifelsohne können so eine sehr große Anzahl von sog. Herzneurosen als thyreogen erkannt und der richtigen Therapie zugeführt werden. Ein wichtiger Anhaltspunkt für die Diagnose einer thyreogenen Herzneurose ist in der Nutzlosigkeit der gewöhnlichen Herzmittel gegeben. Digitalis wirkt sogar in der Mehrzahl der Fälle schlecht, da die Erhöhung des Blutdrucks einen Circulus vitiosus bei den Kropfherzpatienten auslösen kann. In zweiter Linie ist durch die Organotherapie unter Kontrolle des Blutes (*Kocher*sche funktionelle Prüfung) die Diagnose auf thyreogene Natur des Leidens fast ausnahmslos zu stellen. Der sicherste Beweis für die Natur der Affektion ist aber der Erfolg der Operation (s. Therapie des Kropfes). Über die Schwierigkeiten der Kropfdiagnose überhaupt, die schuld sind, daß gewisse Fälle gar nicht diagnostiziert und deshalb als Neurose bezeichnet werden, siehe im Kapitel „Kropfdiagnose".

VII. Die Lage des Kropfes und seine Beziehung zu der Umgebung.

Einer der Hauptanhaltspunkte für die Diagnose eines Kropfes ist die Lage der Geschwulst an der Stelle der Schilddrüse. Wie in dem Kapitel über pathologische Anatomie ausgeführt, haben wir zu unterscheiden zwischen Struma diffusa und Struma nodosa.

1. Die Struma diffusa, welche die Form der normalen Drüse im großen und ganzen beibehält, besteht fast immer in einer Vergrößerung aller Teile der Schilddrüse (Fig. 130 und 131). Allerdings ist sehr häufig ein Lappen größer als der andere. Sehr wichtig ist es, daß in der Mehrzahl der Fälle der linke vergrößerte Lappen tiefer liegt als der rechte.

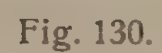


Fig. 130.



Nehmen die Lappen größere Dimensionen an, so entwickeln sie sich namentlich nach oben und unten, weniger nach der Seite, aber stark nach hinten. Nach oben wachsen sie auf der seitlichen Larynx- und Pharynxwand empor, unter den Musculi sternohyoidei, sternothyreoidei und omohyoidei durch. Namentlich die Musculi sternothyreoidei werden dabei stark abgehoben und verdünnt, der Musculus sternocleidomastoideus wird nach außen und vorne emporgehoben. Diagnostisch wichtig ist die Verschiebung der großen Halsgefäße nach außen, so daß die Carotis außerhalb des Sternocleidomastoideus oft subcutan fühlbar wird. Die Gefäßscheide wird von der tiefen Halsfascie gebildet, welche als äußere Kropfkapsel (Perithyreum Kocher) die Schilddrüse resp. Struma einhüllt; sie wird deshalb im Sinne der Strumavergrößerung abgehoben und nach außen verschoben. Wichtig ist, daß bei Struma maligna, wo die äußere Kropfkapsel und mit ihr die Gefäßscheide mit dem Tumorgewebe verwächst, die Gefäße infolgedessen hinten fixiert bleiben und die Struma weiterwächst, so daß die Carotis bei Struma maligna nicht entsprechend dem Wachstum der Struma nach außen verschoben wird.

Nach unten wächst die Struma diffusa in die Thoraxapertur hinein. Neben und vor der Trachea, hinter den Ansätzen der Sternohyoidei, Sternothyreoidei und Sternocleidomastoidei am Manubrium sterni und der Clavicula. Häufiger wächst sie vor, seltener hinter den großen Gefäßen bis zur Anonyma und dem Arcus Aortae hinunter.

Nach hinten wächst die Struma diffusa um die seitliche Trachea- und namentlich Larynxwand herum. Die exzidierten Lappen zeigen vielfach einen schönen Ausguß der Trachea, der $^1/_2$—$^3/_4$ des Umfanges zeigt. Diese hinteren Partien der Struma diffusa entziehen sich der Palpation, namentlich bei muskulösen Individuen, vollständig (s. auch bei Basedowstruma).

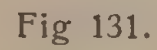
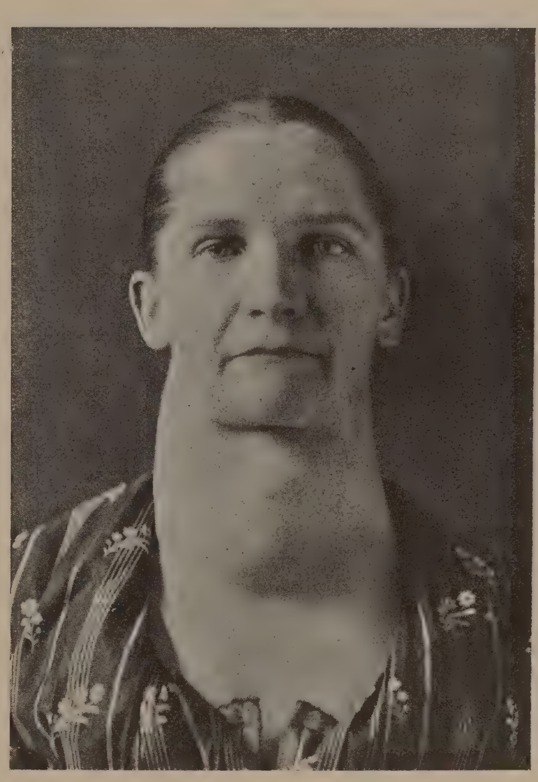


Fig 131.



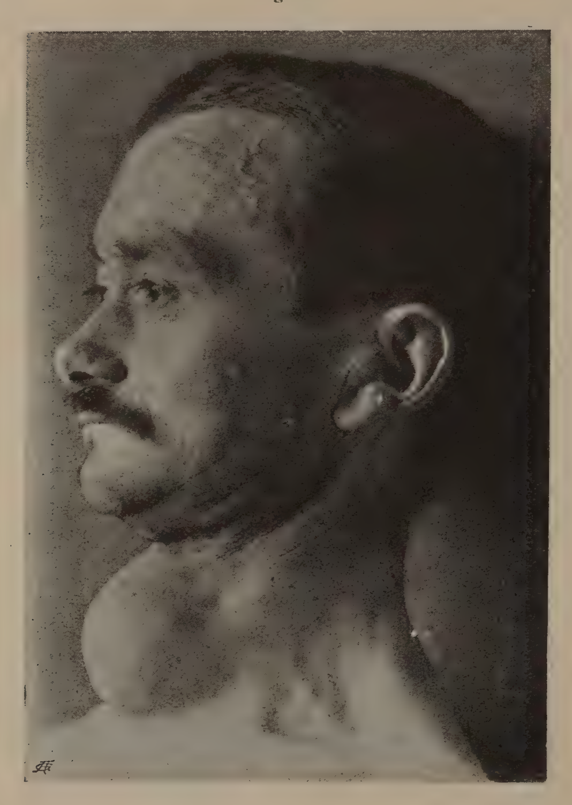
Dieses Wachstum der Struma diffusa nach hinten um die Trachea herum ist viel häufiger, als angenommen wird; auch bei Struma nodosa kommt es vor, jedoch nicht so häufig. Die Entwicklung nach hinten ist durch zwei Momente begünstigt. Einmal ist schon bei normaler Drüse ein durch eine deutliche Furche, vom Seitenlappen etwas abgegrenztes Läppchen nach hinten und medial gelegen, zweitens bietet der Isthmus thyreoideae, der mit der Trachea durch seine Hülle, die tiefe Halsfascie, locker verbunden ist und breit in den anderseitigen Seitenlappen übergeht, also quasi einen fixen Verbindungspfeiler bildet, einen, wenn auch umschriebenen, Widerstand für das Wachstum der Drüse vorne herum.

Dieser Isthmus thyreoideae verhält sich bei der Struma diffusa verschieden. Er kann ziemlich unverändert bleiben oder nur wenig in seiner Höhe und Dicke zunehmen. In diesem Falle berühren sich vor dem Isthmus die beiden vergrößerten Seitenlappen nahezu, man fühlt eine deutliche, tiefe Furche zwischen den Lappen. In der Mehrzahl der Fälle ist der Isthmus selbst vergrößert; es ist dies meist dann der Fall, wenn ein Processus pyramidalis vorhanden ist. Die Vergrößerung findet in der Höhen- und namentlich in der Dickendimension

statt. Man fühlt dann den Isthmus als vorragendes Mittelstück, das nach den beiden Seitenlappen zu in mehr oder weniger breiter Verbindung steht, so daß eine mehr oder weniger deutliche Furche fühlbar ist.

Der Processus pyramidalis geht entweder von diesem Mittelstück aus, ist aber mehr nach der einen oder anderen Seite zu gelegen, oder er geht vom medialen Teile eines Seitenlappens aus. Die Vergrößerung des Processus pyramidalis ist bei der Struma diffusa ein sehr häufiges Vorkommnis; sie ist gleichmäßig, oft ziemlich bedeutend, von Bleistift- bis Daumendicke, 2—7 *cm* Länge, oft bis zum Zungenbein zu verfolgen. Die Struma diffusa hat also, wie die normale Drüse, eine Hufeisen- oder Schmetterlingsform. Bei stärkerer Entwicklung und nicht zu kräftigen Muskeln ist die Struma diffusa in ihrer Form von außen sichtbar. Ein großer Irrtum wäre es aber, zu glauben, daß dies immer der Fall ist. Bei kräftigen Muskeln und kurzem Halse ist vielfach von den Konturen der Struma von außen gar nichts zu sehen und nur das vorhanden, was der Laie „Blähhals" nennt. Wenn diese Patienten nämlich pressen oder husten, so wird der Hals infolge des Empor- und Vordrängens der Struma ganz bedeutend verdickt, gebläht.

Fig. 132.



2. Die Struma nodosa nimmt, im Gegensatz zur Struma diffusa, eine verschiedene Lage ein, indem sich einzelne Knoten besonders stark entwickeln. Die Knoten verdrängen in ausgedehnterer und umschriebenerer Weise die Weichteile der Umgebung, u. zw. diejenigen am stärksten, die den geringsten Widerstand bieten. Am häufigsten ist die Entwicklung nach vorne median (Fig. 132), da die medianen Muskeln weniger stark sind und auseinanderweichen können. Zweitens kann durch Auseinanderdrängen des Omohoyoideus und Sternocleidomastoideus ein Wachsen der Strumaknoten nach oben, außen und vorne sich entwickeln. Es sind dies meist Knoten im Oberhorn der Schilddrüse (Fig. 133). Diese medianen und seitlichen Knoten können nach der Oberfläche zu, unter Verdünnung der Fascien infolge der Elastizität der

Haut, beliebig weiter wachsen, ohne wesentliche Symptome zu machen. Sie können gewaltige subcutane Tumoren bilden und auch infolge der Schwere über Clavicula und Sternum als Struma pendula (Fig. 134) herunterwachsen. Das Wachstum der Strumaknoten nach außen kann, unter Abheben und Verdünnen des Musculus sternocleidomastoideus, auch zu oberflächlichen Tumoren führen, jedoch wegen der Stärke der Muskulatur seltener und langsamer. Ein Herauswachsen zwischen M. sternocleidomastoideus und M. trapezius ist selten, nur unter bestimmten Umständen, wenn Widerstände für das Wachstum in den übrigen Richtungen gegeben sind. Hie und da findet man falsche Nebenkröpfe, d. h. mit der eigentlichen Struma nur durch dünne Brücken und Stränge zusammenhängende Knoten, an dieser Stelle vorragend.

Fig. 133.



Direkt nach hinten liegt die Schilddrüse den Mm. longus colli et capitis und den Querfortsätzen der Halswirbel auf; hier ist eine Verschiebung nicht möglich.

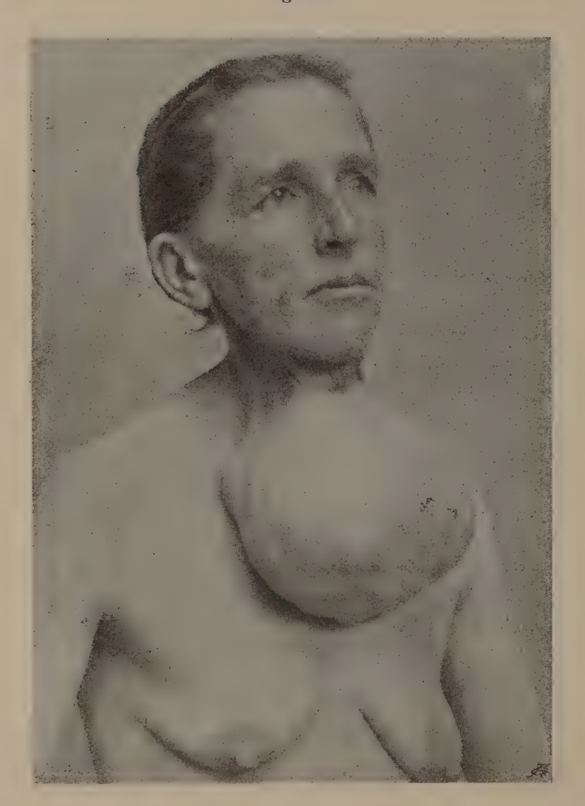
Nach hinten außen verschiebt die wachsende Struma die großen Halsgefäße und Nerven, deren Scheide mit der äußeren fibrösen Kropfkapsel in Verbindung steht, zwischen den Mm. scaleni und dem M. sternocleido direkt nach außen und hinten, so daß sie am Hinterrand des letztgenannten Muskels, oft ganz subcutan, fühlbar werden.

Nach der medialen Seite verschiebt die wachsende Struma vor allem die Trachea und den Larynx. Dieser Druck auf die Trachea ist die praktisch wichtigste Erscheinung der Struma. Die Wirkung der Struma auf die Trachea ist eine sehr verschiedene. Es kommt vor allem in Betracht, ob die Trachea ausweichen kann oder nicht und die Unmöglichkeit der Verschiebung der Trachea ist fast ausschließlich durch die Struma selbst, d. h. durch die Struma des anderseitigen Schilddrüsenlappens, gegeben. Handelt es sich um einseitige Struma, so ist eine sehr große Verschiebung der Trachea möglich. Daß dieselbe wesentlich von dem Verhalten der anderseitigen Schilddrüse abhängig ist, beweist erstens der Umstand, daß die Verschiebung

am stärksten ist, wenn z. B. einseitig die Struma entfernt ist und auf der andern Seite eine große Struma wächst; zweitens daß sie hochgradig ist bei einseitig normaler Schilddrüse, niemals aber so stark bei beiderseitiger Struma. Das Ausweichen der Trachea durch den Druck der Struma geschieht auf zwei Arten; es ist abhängig von der anatomischen Fixation der Trachea:

1. Die seitliche Verschiebung findet in toto so weit statt, als die Fixation der Bronchien unten und des Zungenbeines oben gestatten. Das Zungenbein selbst und noch mehr der Larynx sind einer bedeutenden seitlichen Verschiebung fähig. Es gibt Fälle, bei denen der Larynx direkt unter dem Kieferwinkel steht. Die seitliche Verschiebung der Teilungsstelle der Trachea ist nur in beschränkterem Maße möglich, aber auf dem Röntgenbild deutlich nachzuweisen. Da aber der Druck der Struma meist weniger oben und unten, sondern hauptsächlich im mittleren Teile, also auf die Trachea allein wirkt, so kommt es in der Mehrzahl der Fälle zu einer bogenförmigen Ausbiegung der Trachea, mit der Konvexität von der Struma weg. Hierbei wird die der Struma anliegende Wand der Trachea stärker ausgebogen als die anderseitige. Es findet deshalb auf der Höhe der Ausbiegung eine Verengerung des Lumens der Trachea statt (s. Fig. 135 u. Tafel XXVI—XXVIII).

Fig. 134.



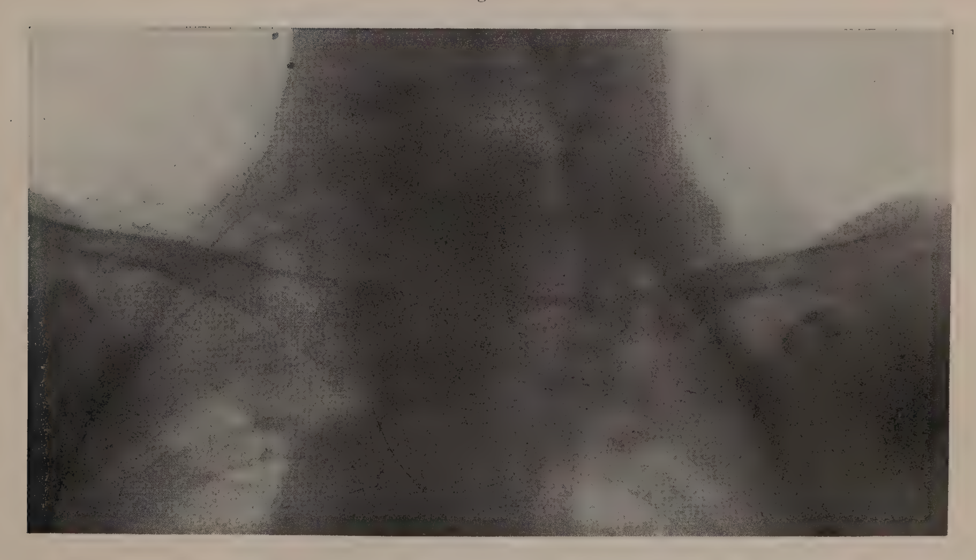
2. Neben der seitlichen Verschiebung und der Ausbiegung kommt noch eine Dislocatio ad peripheriam, d. h. eine Drehung der Trachea durch den Druck des Kropfes, zu stande (s. Fig. 137). Hierbei dreht sich die Trachea und der Larynx um die vordere Wand als Achse, da diese durch das Ligamentum hyothyreoideum fixiert ist, während die hintere Wand frei ist. Die Hinterwand von Larynx und Trachea dreht sich also von der drückenden Struma weg. — Dazu kommt nun noch ein weiteres Moment, welches die vermehrte Verschiebung der Trachea mit dem hinteren Umfang und überhaupt das Wachstum der Struma nach hinten um die Trachea begünstigt, es ist dies das Vorhandensein des Isthmus thyreoideae, welcher, da er in enger Beziehung zur

Fig. 1.



Normale Trachea im Röntgenbild.

Fig. 2.



Bogenförmige Ausbiegung der Trachea nach rechts durch einen linksseitigen Kropf. Die dem Kropf anliegende Trachealwand ist stärker ausgebogen.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Fig. 1.



Bogenförmige Ausbiegung der Trachea mit Verschiebung derselben.



Fig. 2.



Hochgradige Verschiebung der Trachea.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.

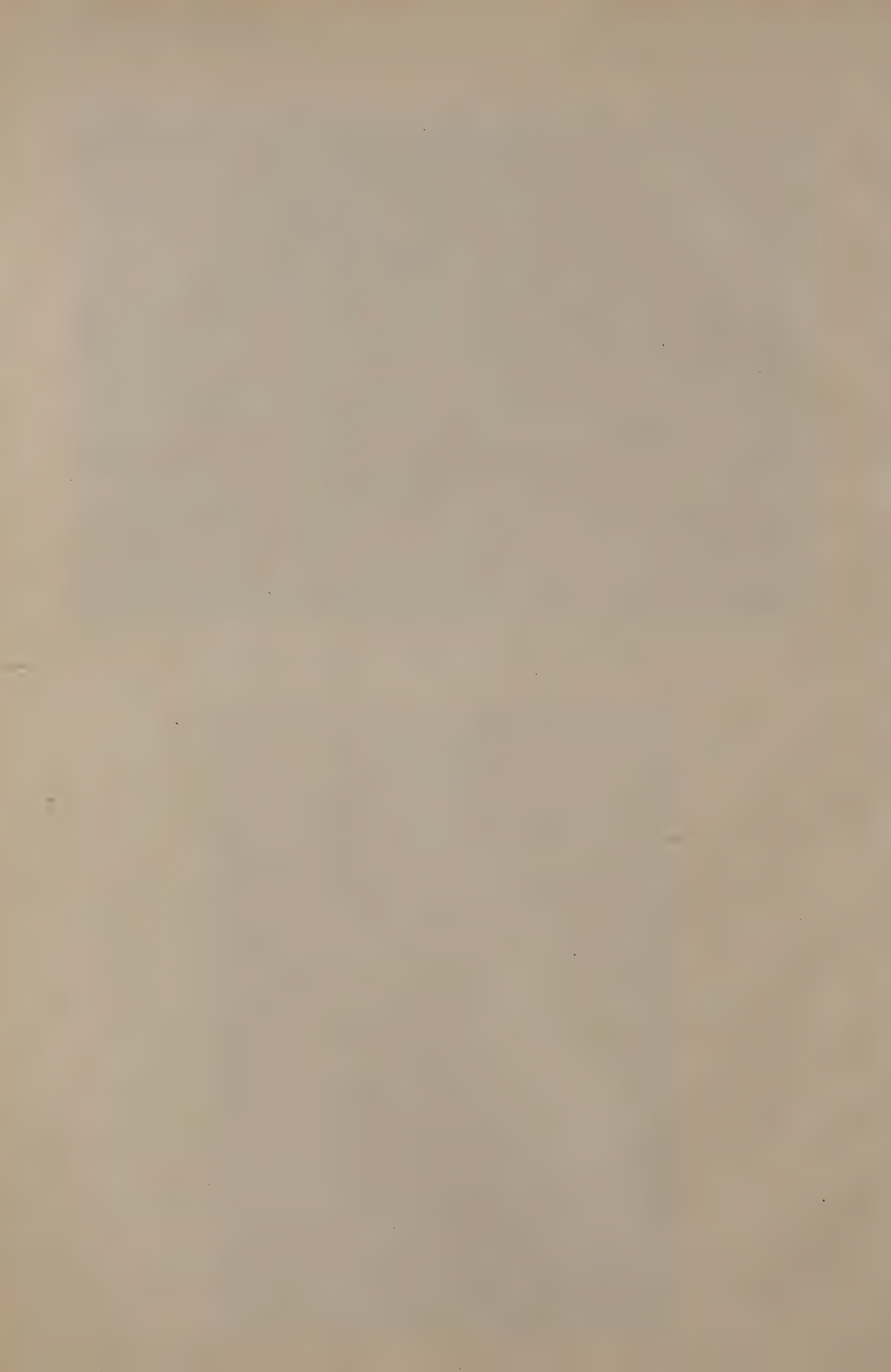


Fig. 2.



Hochgradigste Verschiebung der Trachea.

Fig. 1.



Hochgradige Verschiebung der Trachea
auch intrathoracisch bei intrathoracischem Kropf.

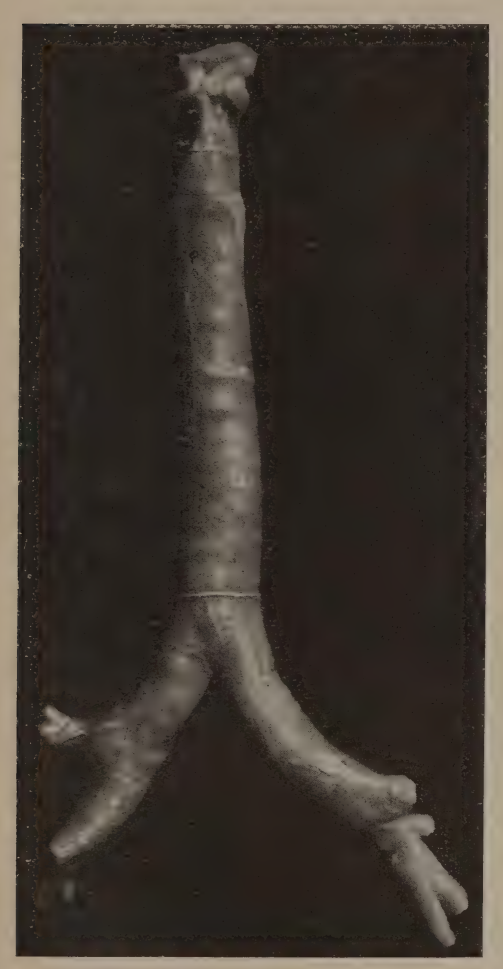
Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Trachea steht und breit in beide Drüsenlappen übergeht, dem Wachstum der Struma vorne herum und der Verschiebung der Trachea am vorderen Umfang einen, wenn auch umschriebenen, Widerstand bietet.

Wichtiger als die Verschiebung der Trachea ist die Kompression derselben, d. h. die Verengerung ihres Lumens (s. Fig. 136).

Fig 135.





Normale Trachea. (Wachsausguß nach *Oppikofer.*)

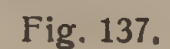
Fig. 136.



Seitlich komprimierte Trachea. (Wachsausguß nach *Oppikofer.*)

Es wurde schon erwähnt, daß die bogenförmige Ausbiegung der Trachea eine Verengerung ihres Lumens bedingt. Diese stärkste Ausbiegung und damit verbundene Verengerung der Trachea macht sich an der Stelle des stärksten Druckes der Struma bemerkbar; sie kann also weiter oben oder weiter unten gelegen sein. Somit ist auch die Möglichkeit gegeben, daß in verschiedener Höhe gelegene Strumaknoten eine Ausbiegung und Verengerung der Trachea von zwei Seiten bedingen können; wir bekommen dann eine S-förmige Verkrümmung der Trachea mit Verengerung an zwei Stellen.

Anders verhält sich die Verengerung des Tracheallumens bei beiderseitiger Struma. Entweder verhindert die anderseitige Struma das Ausweichen der Trachea, ohne selbst einen umschriebenen Druck auf ihre Wand auszuüben, dann bedingt die diesseitige drückende Struma eine Ausbuchtung nur der ihr anliegenden Trachealwand (Tafel XXIX), es tritt früher und stärker eine Verengerung des Tracheallumens ein, als wenn die Trachea in toto ausweichen oder sich ausbiegen kann. Selbstverständlich sind bei beiderseitigen Strumen alle Übergänge der Biegung und Kompression der Trachea zu beobachten.


Fig. 137.

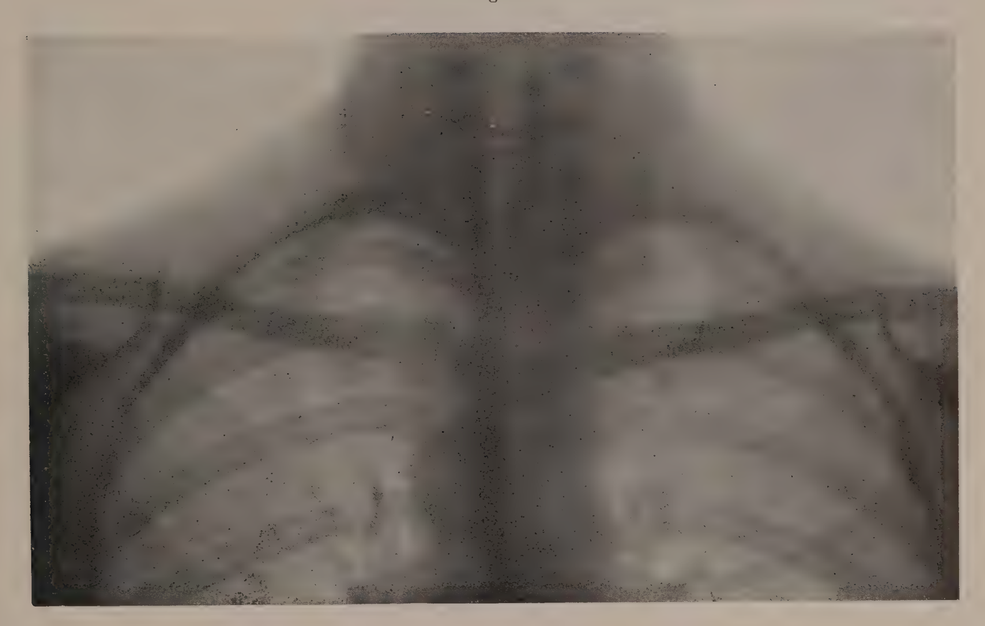

Kompression und Drehung der Trachea. (Wachsausguß nach *Oppikofer*.)

Drücken nun aber die beiderseitigen Strumen resp. Strumaknoten in gleicher Höhe, so kommt es zu einer bogenförmigen Einbuchtung beider gegenüberliegenden Trachealwände und zu einer sanduhrförmigen Verengerung der Trachea (Tafel XXX), wobei diese seitlich verschoben sein kann oder nicht. Diese Verengerung hat die stärkste Stenose zur Folge.

In hochgradigen Fällen einseitiger Struma kommt endlich, namentlich dann, wenn eine starke seitliche Verschiebung und Drehung der Trachea vorhanden ist, noch eine, noch nicht beschriebene, Wirkung auf die Trachea zu stande, die wir in einem Falle mit hochgradigster Stenose, der bei der Ankunft im Spital erstickt ist, konstatieren konnten, nämlich eine Verschiebung der seitlichen Trachealwände, bei vorhandener seitlicher Abplattung, gegeneinander, in sagittaler Richtung.

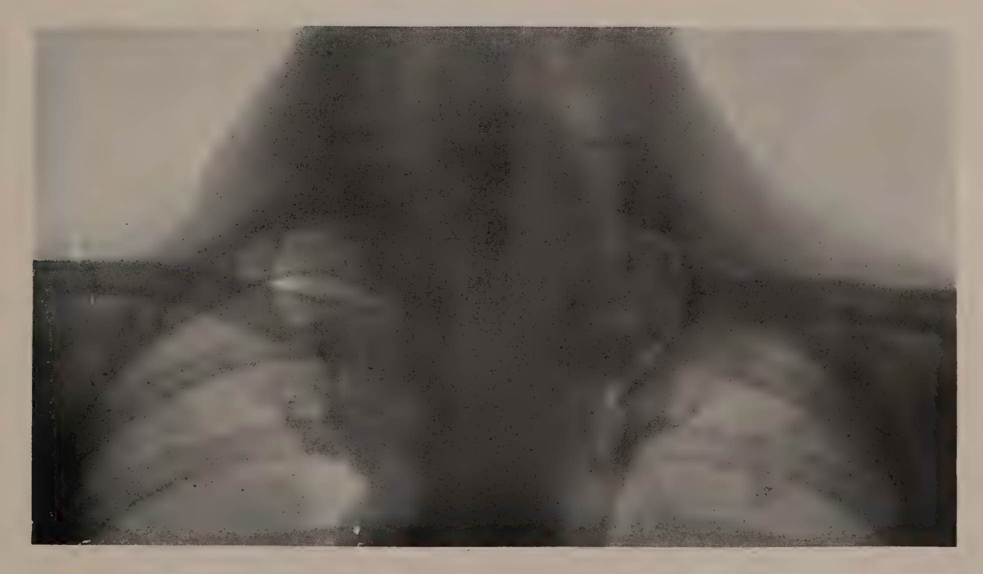
Eine nach vorne unten wachsende Struma kann, wenn sie zum Teil retrosternal ist, die Trachea auch von vorne komprimieren. Dieser Druck rein von vorne ist sehr selten, er kann durch Druck auf den medianen Knoten manifest gemacht werden. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich aber bei dem Auftreten von Tracheostenoseerscheinungen bei Druck auf einen medianen Knoten von vorne, um eine stark gedrehte Trachea, wobei dann der Druck doch auf die seitliche Trachealwand stattfindet. In solchen Fällen muß man bei der Untersuchung stets nach einem anderseitigen, nach hinten gelegenen und die Drehung der Trachea erzeugenden Kropfknoten suchen.

Fig. 1.



Hochgradige einseitige Kompression der Trachea ohne Verschiebung.

Fig. 2.



Hochgradige seitliche Verschiebung der Trachea zugleich mit hochgradiger Kompression.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Fig. 1.



Sanduhrförmige Verengerung der Trachea ohne Verschiebung durch Druck einer rechts- und linksseitigen Struma in gleicher Höhe.



Fig. 2.



Hochgradige Verengerung der Trachea von beiden Seiten mit geringer Verschiebung.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



Nach der medialen Seite kann die wachsende Struma noch einen Einfluß auf den Oesophagus ausüben. Der Druck rein von der Seite kommt, da der Oesophagus einen von vorne nach hinten zusammengeklappten Schlauch darstellt, kaum je wesentlich in Betracht. Eine seitliche Verschiebung des Oesophagus findet bei hochgradiger Verschiebung der Trachea ebenfalls statt (da ja Pharynx und Larynx durch die Muskulatur eng verbunden sind), aber niemals so bedeutend. Praktisch wichtig sind nur die Kompressionen des Oesophagus und Pharynx von vorne und namentlich hinten. Hierzu braucht es aber immer besonderer Umstände, z. B. Verwachsungen. Durch Entzündung oder Blutung verwachsene, oft gar nicht große Knoten können relativ bedeutende Beschwerden beim Schlucken machen.

Die Struma retropharyngea et retrooesophagea, d. h. ein Druck eines Strumaknotens auf den Pharynx und Oesophagus von hinten kommt namentlich bei starker Drehung und Verschiebung des Larynx durch die Struma vor, z. B. auch, wenn schon einseitig strumektomiert worden ist. Die Struma retrooesophagea et retropharyngea läßt sich nicht nur mit Schlundsonde oder Oesophagoskop, sondern auch direkt palpatorisch und optisch vom Munde aus nachweisen.

Die praktisch wichtigste Lokalisation der Struma ist die tiefe Lage im Jugulum oder im Thorax, die wichtigste Art des Wachstums der Struma also diejenige nach unten resp. unten innen. Es gibt gewisse begünstigende Bedingungen für die Entwicklung der Struma in den Thorax hinein:

1. **Anatomische Bedingungen.** In erster Linie ist es die Konfiguration des Halses, welche eine Disposition zur Struma profunda abgibt. Bei kurzem Halse liegt die Schilddrüse schon an und für sich sehr tief; wir haben diesen Zustand als Thyreoptose im Zbl. f. Chir. 1900, Nr. 27, beschrieben. Sobald sich ein Kropf in der tief, namentlich in der Thoraxapertur gelagerten Schilddrüse, zumal in ihrem Unterhorn entwickelt, so hat er die Neigung, nach dem Thoraxinnern zu wachsen, da er unter Einsinken des Jugulums infolge stärkerer Inspiration durch den Luftdruck abwärts gedrückt wird, umsomehr, je mehr in der Höhe der Thoraxapertur durch den Kropf eine Verengerung der Trachea mit Behinderung des Luftdurchtrittes zu stande kommt.

Zweitens begünstigt eine starke Halsmuskulatur, welche einen größeren Widerstand bietet, das Einwärtswachsen des Kropfes.

Drittens können große Strumaknoten in den Oberhörnern der Schilddrüse, namentlich wenn sie mit der Umgebung verwachsen sind, das Abwärtswachsen der Struma des Unterhorns begünstigen.

2. **Physiologische Bedingungen.** *a)* Bei der Inspiration tritt die Schilddrüse abwärts und wird bei tiefer Inspiration sozusagen in den Thorax aspiriert. Es ist deshalb die Struma profunda oder intrathoracica häufig bei Leuten, die tief inspirieren müssen, Pfarrer, Sänger, Offiziere etc.

b) Bei der Senkung des Kopfes nach vorne wird die Schilddrüse resp. die Struma in den Thorax hineingedrängt. Es disponiert deshalb ein Beruf, der

den Kropfträger zur Arbeit mit gesenktem Kopfe zwingt, zum Wachstum seiner Struma in den Thorax hinein.

3. **Äußere Bedingungen.** So wie das Tragen enger Kragen durch die erzeugte Stauung das Wachstum der Struma begünstigt, begünstigt es auch das Einwärtswachsen der Kröpfe. Endlich kann eine Massage, wie sie an vielen Orten zur „Verteilung“ einer Struma beliebt wird, ein Einwärtswachsen derselben begünstigen.

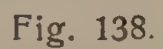


Fig. 138.



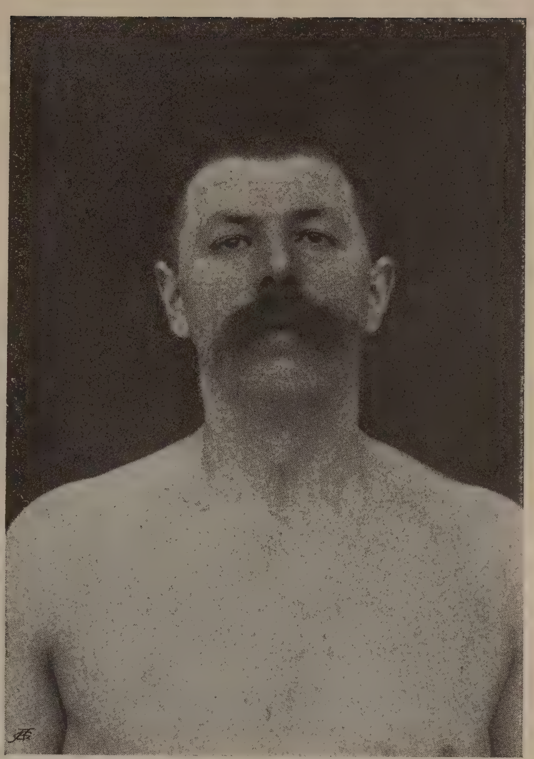
Struma extra- et intrathoracica mit Einschnürung im Jugulum.

Das Wachstum der Struma nach unten ist meist ein einseitiges, gemäß der häufigeren tieferen Lage des linken Schilddrüsenlappens häufiger linksseitig als rechtsseitig. Bei Thyreoptose kann eine beiderseitige Struma sich intrathorakal entwickeln. Ohne Thyreoptose wachsen seltener beide Strumen erheblich in den Thorax hinein. Wir unterscheiden also eine sich von Anfang an intrathoracisch entwickelnde Struma bei Thyreoptose und eine erst sekundär nach unten wachsende resp. sich verschiebende Struma. Bei der letzteren tritt die in die Thoraxapertur hineinreichende Struma bei jeder tiefen Atmung nach unten und nach oben und bei jedem Schlucken aus der Apertur heraus: Struma profunda. Wächst sie weiter nach unten, hinter die erste Rippe herunter, so hat sie die engste Stelle der Apertur passiert und findet weiter unten wieder etwas mehr Raum, d. h. weniger Widerstand für ihr weiteres Wachstum. Diese Struma kommt nur bei kräftigem Ausatmen und beim Schlucken, dann nur noch bei kräftigem Husten, heraus: Goître plongeant, Tauchkropf.

Wächst die Struma intrathoracisch weiter, so vermag auch starker Husten und Pressen sie nicht mehr durch die Thoraxapertur ganz herauf zu pressen: Struma intrathoracica fixa.

Je nachdem nur eine tiefe Struma, also nur eine im Unterhorn vorhanden ist oder noch eine obere im Oberhorn, bildet sich eine Einschnürung an der Stelle der Thoraxapertur (s. Fig. 138) oder verschwindet die Struma ganz intrathoracisch: Struma intrathoracica occulta (s. Fig. 139 u. 140).

Fig. 139.



Normale Halsform bei Struma intrathoracica occulta.

Im Thorax wirkt die Struma wie am Halse durch Verschiebung und Kompression der umgebenden Weichteile. Die einseitige Struma intrathoracica verschiebt auch hier die Trachea und komprimiert sie in exquisiter Weise. Die Verschiebung und der Druck machen sich mehr von vorne und seitlich geltend als am Halse, wo sie häufiger rein seitlich stattfinden. Die Struma kann vor oder hinter den großen Arterien ins Mediastinum wachsen. Viel häufiger liegt sie hinter den großen Gefäßen. Bei sehr voluminösen Strumen wird der Arcus aortae in toto nach unten verdrängt (*Kocher*, s. *Röntgen*). Die Arterien werden verdrängt, die Venen dagegen sehr früh komprimiert. Die Kompression betrifft nicht nur die Venae jugulares int. und subclaviae, sondern auch die Anonymae und sogar die Cava superior. Rechtsseitige tiefe Strumen machen sehr früh starke venöse Kompression, aber auch linksseitige bedingen starke Kompression der Venen bis zur Cava superior. Beiderseitige tiefe Strumen machen sich durch die frühzeitige starke Kompression der Venen geltend, wobei gegenüber der einseitigen Struma intrathoracica die Kompression der Trachea öfters etwas zurücktritt. Ganz besonders ist dies der Fall für die Struma diffusa profunda duplex, wie sie bei Thyreoptose vorkommt.

Fig. 140.

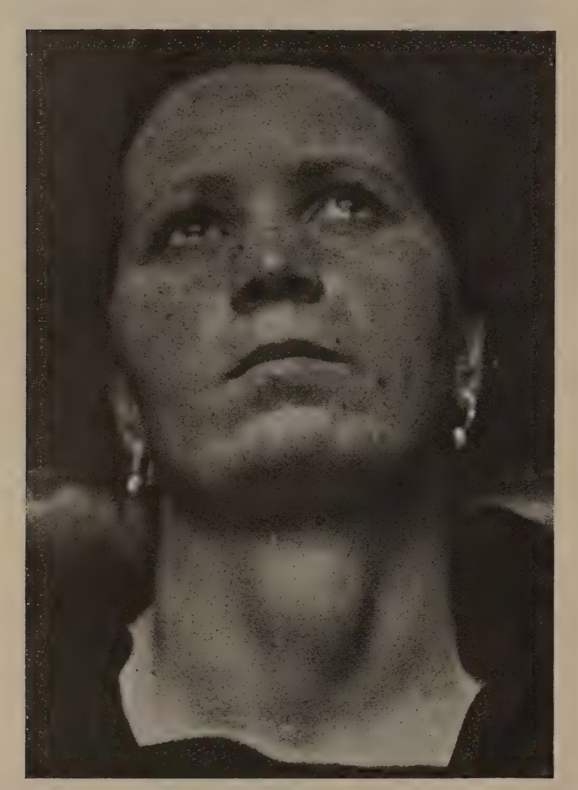


Struma intrathoracica occulta.
Präparat des Patienten Fig. 139, $1/2$ nat. Größe.

Dementsprechend muß noch erwähnt werden, daß auch die Art der Struma für die Ver-

drängung und Kompression der umgebenden Gebilde von Bedeutung ist. Die Struma diffusa, welche in allen Richtungen gleichmäßig wächst, übt einen weniger starken Druck aus. Wir finden bei Struma diffusa im Vordergrund den Druck auf die Gefäße; bei der Struma nodosa, die einen umschriebeneren Druck ausübt, finden wir mehr im Vordergrund den Druck auf die Trachea.

Fig. 141.



Struma pyramidalis.

Harte Knoten (Verkalkung, Kautschukkolloid) üben einen stärkeren lokalen Druck aus als weiche.

Besondere Lokalisationen der Kropfgeschwulst lassen endlich gewisse Rückschlüsse zu auf einen bestimmten Ausgangspunkt in der Drüse.

Ein nach oben außen am Vorderrand des Musculus sternocleido unter dem horizontalen Unterkieferast vortretender Knoten geht meist vom Oberhorn des diesseitigen Drüsenlappens aus.

Ein vom Isthmus ausgehender Knoten, die echte Struma mediana, springt median im Jugulum vor (s. Fig. 132) oder wächst median nach unten in die Thoraxapertur hinein, wo sie einen Druck von vorne auf die Trachea ausüben kann. Jedoch ist diese echte Struma mediana selten. Medial in den Seitenlappen sich entwickelnde oder medial wachsende Knoten der Unterhörner haben die gleiche Lage und sind viel häufiger als die echte Struma mediana.

Selten entwickelt sich ein Knoten im Processus pyramidalis: Struma pyramidalis. Er liegt auch median, aber höher vor Trachea, Ringknorpel und Larynx sehr oberflächlich (s. Fig. 141).

Endlich sind noch die sog. Nebenkröpfe zu erwähnen, die eingeteilt werden in echte und unechte. Bei den unechten Nebenkröpfen handelt es sich um einzelne Kropfknoten, welche durch besondere mechanische Einflüsse vom übrigen Drüsen- oder Strumagewebe abgedrängt, mit diesem nur noch in strangförmiger Verbindung, also gestielt sind. Solche Knoten sind selten, sie haben keine besondere Bedeutung. Man beobachtet sie am häufigsten, wenn

das Zwischengewebe zwischen den Knoten atrophisch resp. bindegewebig ist, was z. B. bei Kretinenstrumen der Fall ist. Die häufigsten Stellen, wo solche gestielte Kropfknoten vorkommen, sind die Interstitien zwischen Sternocleido und Omohyoideus oben vor, unten nach außen vom Sternocleido. Echte Nebenkröpfe sind solche, die von embryonalen Schilddrüsenresten ausgehen. Sie finden sich namentlich im Bereiche des Ductus thyreoglossus und ganz besonders bei congenitalen Entwicklungsstörungen und congenitaler Aplasie der Hauptschilddrüsenanlage. Die echten Nebenkröpfe bilden also Tumoren im Verlauf des Ductus thyreoglossus, hauptsächlich im Bereich des Ligamentum hyothyreoideum und an der Zungenbasis (Foramen caecum).

VIII. Mechanisch bedingte Symptome des Kropfes.

Allen Symptomen voran steht dasjenige, das durch den Druck der Struma auf die Trachea erzeugt wird:

1. Die Dyspnoe.

Die Verengerung des Lumens der Trachea bedingt vor allem eine erschwerte Ein- und Ausatmung, welche sich bei stärkerer Verengerung als Stridor hörbar macht. Die Dyspnoe tritt im Anfang nur bei Anstrengung in Erscheinung und kommt deshalb oft lange nicht zum Bewußtsein des Kropfkranken. Bei Anstrengung kommt ein vermehrtes Luftbedürfnis zu stande, es muß tiefer eingeatmet werden. Da aber die Luft durch die verengte Trachea nicht rasch in großer Quantität eindringen kann, so nimmt der negative Druck zu und der Luftdruck von außen wirkt stärker und vermehrt die Verengerung der Trachea. Die durch die Verengerung erschwerte Exstirpation bedingt eine Stauung der Luft in den Lungen und ist die Ursache des bei Kropfkranken so sehr häufigen und hochgradigen Emphysems. Es gibt eine große Anzahl von Emphysematikern, die jahrelang für das Emphysem behandelt werden, ohne daß die Ursache desselben, die Struma (besonders wenn sie intrathoracisch ist), erkannt wird.

Die erschwerte Ein- und Ausatmung wirkt auch zurück auf die Herztätigkeit und Circulation. Zunächst tritt eine Stauung im kleinen Kreislauf ein, der venöse Druck wird beträchtlich gesteigert, das rechte Herz wird erweitert, es kann Cyanose eintreten. Dadurch wird die Arbeit des Herzens vermehrt, es kann zu Hypertrophie, Erhöhung des Blutdrucks und Beschleunigung des Pulses kommen.

Die erschwerte Atmung wirkt ihrerseits zurück auf die Struma, indem sie Stauung in derselben bedingt. Hier sind die Experimente von *Reich* und *Blauel* zu erwähnen, welche beweisen, daß die Tracheostenose, nach *Mansfeld* infolge des O_2-Mangels, zu einer Kolloidanschoppung in der Schilddrüse führt, was für die Struma ein Wachstum bedeutet.

Eine praktisch wichtige Folge der Tracheostenose ist die Disposition zu Trachealkatarrhen, die dadurch geschaffen ist, und namentlich die durch die erschwerte In- und Exstirpation bedingte Verschlimmerung und Protraction katarrhalischer Zustände der Luftwege, wozu noch die durch die Schwellung der Schleimhaut bedingte Zunahme der Stenose kommt.

Bei hochgradiger seitlicher Abplattung der Trachea und noch mehr bei der oben beschriebenen gleichzeitigen sagittalen Verschiebung der einen Trachealwand gegenüber der andern, kann es, bei entzündlicher Schwellung der Schleimhaut, zu plötzlichem vollständigen Verschluß des Tracheallumens und Erstickung kommen. Dasselbe Ereignis, der sog. „Kropftod“, kann eintreten, wenn bei der genannten hochgradigen Verengerung der Trachea der Kropfträger eine forcierte Kopfhaltung einnimmt, z. B. im Schlaf. Ferner durch plötzlich eintretende Stauung, z. B. bei angestrengter körperlicher Arbeit. Ferner durch plötzliche Blutungen in die Strumaknoten, durch Stauung oder infolge Gefäßveränderungen.

Der Druck eines Kropfes auf die Trachea kann, bevor er subjektiv dem Patienten zum Bewußtsein kommt und bevor er sich durch Stridor geltend macht, klinisch festgestellt werden, nämlich: durch manuellen Druck auf die Struma, während dessen man den Patienten tief atmen läßt, kann Dyspnoe und Stridor erzeugt werden. Dieses *Kocher*sche Drucksymptom bei Struma ist für die Diagnose der Seite des stärkeren Druckes, bei beiderseitiger Struma, von Wichtigkeit. Es ist aber zu bemerken, daß, wenn der die Trachea komprimierende Knoten groß ist, resp. in großer Ausdehnung drückt, oft der Druck auf die die Trachea nicht komprimierende Seite der Struma stärkere Dyspnoe macht, weil er hier umschrieben wirkt, während er sich durch den großen Knoten mehr verteilt.

Das zweitwichtigste und zweithäufigste durch die Struma mechanisch bedingte Symptom ist

2. Der Druck auf die Blutgefäße.

Der Druck auf die Arterien ist nur in Ausnahmefällen von Bedeutung, z. B. wenn Verwachsungen vorhanden sind, denn die Arterien weichen gemäß der Resistenz ihrer Wandungen dem Druck aus und werden verschoben. Die Verschiebung wurde oben beschrieben.

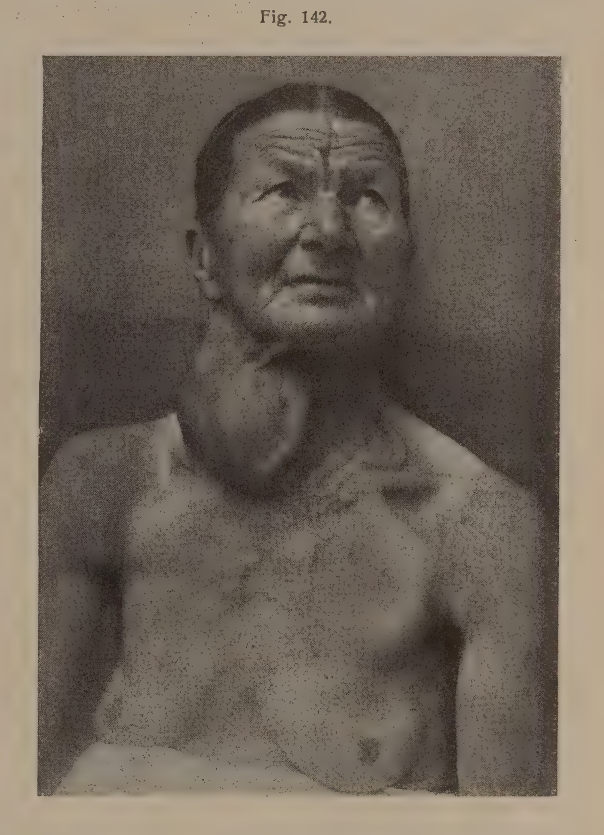
Wichtig ist der Druck und die Kompression der Venen, deren dünne, weiche Wand demselben leicht nachgibt. Die Kompression der großen Venen am Halse bedingt, wegen der Multiplizität der Abfuhrwege, meist keine Beschwerden, wenigstens wenn sie einseitig ist. Die beiderseitige Kompression dagegen, welche bei diffusen Strumen, wie schon gesagt, häufig ist, erzeugt ein Gefühl von Hitze im Kopf, Kopfschmerz, auch Schwindel. Weit wichtiger ist der Druck, der bei tiefreichenden und namentlich intrathoracischen Strumen auf die großen Venenstämme, bis zur Cava superior, welche vollständig komprimiert werden kann, vorkommt. Diese Kompression, welche Cyanose und Ödem des Kopfes, Halses und der Arme mit den eben genannten Erscheinungen bedingt, ist durch den Nachweis des Kollateralkreislaufes, der das venöse Blut durch oft zu gewaltiger Entwicklung gelangende Hautvenen in die Venae mammariae int., intercostales und epigastrica führt, zu diagnostizieren (s. Fig. 142).

Charakteristisch ist für diese Strumakranken, daß sie die Arme nicht in die Höhe heben können, da der plötzliche Rückfluß des Blutes eine vermehrte Stauung im Kopfe und Schwindel erzeugt (*Kocher*).

Diese Kompression der großen Venen bedingt noch mehr als die dyspnoische Stauung eine Füllung und Erweiterung der Venen der Struma selbst und beschleunigt hierdurch ihr Wachstum und erzeugt so einen Circulus vitiosus.

Viel früher als diese objektiven Symptome der behinderten Circulation, vornehmlich im Thoraxeingang, treten subjektive Symptome auf: Kopfschmerzen, Druck im Kopf, rasche Ermüdung bei geistiger Arbeit, Ohrensausen, Abnahme des Gehörs, Schleimhautschwellungen in Nase, Nasenrachenraum und Pharynx mit Erscheinungen chronischen Katarrhs.

Fig. 142.



Daß die Kompression der Venen eine Rückwirkung auf das Herz und die Circulation hat, ist eigentlich selbstverständlich. Es kommt jedoch hier wesentlich darauf an, wie der Kollateralkreislauf ausgebildet ist.

Die Rückwirkungen der Dyspnoe und der Venenkompression aufs Herz bedürfen noch einer besonderen Besprechung, da sie auch in das Kapitel Kropfherz eingereiht werden, unter dem zusammenfassenden Namen des mechanischen Kropfherzens:

Das erste, das dyspnoische Kropfherz (*Kocher*), ist durch die Stauung im kleinen Kreislauf infolge des Atmungshindernisses bedingt und betrifft vornehmlich den rechten Ventrikel. Die Herzbeschwerden treten hier hauptsächlich hervor bei Anstrengungen und anfallsweise dann, wenn die Tracheostenose, resp. die Dyspnoe stärker ist. Also vornehmlich bei Katarrhen der Luftwege. Die Herzerscheinungen bestehen in Dilatation, namentlich nach rechts, Beschleunigung und Arhythmie des Pulses, Cyanose, Stauungserscheinungen in Nieren und Leber. *Stroebel* hat das dyspnoische (Kropf-) Herz experimentell bei Katzen erzeugen können durch künstliche Verengerung der Trachea und damit die rein mechanische Einwirkung aufs Herz experimentell bewiesen.

Das zweite, das Stauungs-Kropfherz (*Kraus, Rose*), welches als Ursache den Druck der Struma auf die Gefäße hat, wurde oben besprochen, da

es meist Hand in Hand geht mit funktionellen Störungen. Die Symptome des reinen Stauungs-Kropfherzens sind die Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels, kardiale Dyspnoe ohne Tracheostenose, zuerst nur bei Anstrengung, dann dauernd, ferner Arhythmie des Pulses, labiler Blutdruck.

3. Symptome, bedingt durch den Druck der Struma auf die benachbarten Nerven.

Der direkte Nachweis des Druckes einer unkomplizierten Struma auf Nerven ist sehr schwer zu leisten. Daß eine Verschiebung des N. vagus und seiner Äste sowie des N. sympathicus stattfindet, ist sicher und kann auch anatomisch nachgewiesen werden. Es ist jedoch auffällig, daß gerade der Nerv, der bei der gewöhnlichen Struma so häufig bedeutend disloziert ist, der Nervus laryngeus inferior, in unkomplizierten Fällen keine funktionellen Störungen aufweist. Es sind deshalb die Erklärungen von Symptomen durch Druck auf den N. vagus und seine Rami cardiaci keineswegs bewiesen.

Sicher jedoch ist es, daß in bestimmten Fällen, und diese sind nicht so selten, eine Struma funktionelle Störungen durch mechanische Schädigung von Nerven machen kann. Die bestimmten Fälle sind vor allem maligne Degeneration, Entzündung und Blutung im Kropfgewebe mit ihren Folgen. Hierdurch findet eine Verwachsung der Nervenscheide mit der Struma statt und dadurch ist das Ausweichen des Nerven verhindert, es kann jetzt zu wirklichem Druck und seinen funktionellen Folgen kommen.

Hier ist am häufigsten der Nervus laryngeus inferior vagi betroffen, der sowohl in seinem Ursprungsteil, als namentlich in seinem Verlauf in der Rinne zwischen Trachea und Oesophagus mit der Struma verwachsen kann. Die Folge davon ist die einseitige totale Recurrensparese oder -paralyse, selten sind nur die Fasern für den Musc. transversus betroffen. Die Heiserkeit, welche dadurch resultiert, ist bei der partiellen Läsion meist eine dauernde, bei der totalen kann eine Restitution der Stimme eintreten, durch Hinüberschwingen des gesunden Stimmbandes an das gelähmte, durch Übung. Eine Läsion des Nervus laryngeus superior durch die Struma ist sehr selten.

Am zweithäufigsten ist der Grenzstrang des Nervus sympathicus durch die Struma geschädigt, u. zw. im Sinne einer gleichseitigen Sympathicuslähmung. Der Sympathicus ist durch eine besondere Fascienscheide fixiert und kann deshalb nicht so leicht ausweichen wie die anderen Gebilde des Gefäßnervenbündels (A. carotis, V. jugularis, N. vagus). *Kälin* schätzt die Häufigkeit der Sympathicuslähmung bei gewöhnlichem Kropf auf 1%. Es kommt dabei zu dem von *Horner* und *Claude Bernard* beschriebenen Symptomenkomplex. Zunächst sind die oculopupillären Fasern betroffen: der Bulbus ist gegenüber dem anderseitigen etwas zurückgesunken, die Lidspalte deutlich verengt, die Pupille kleiner als auf der gesunden Seite. Zweitens sind die vasomotorischen und sekretorischen Fasern gelähmt: der Patient zeigt beim Schwitzen auf der gelähmten Gesichtshälfte keinen Schweiß, u. zw. genau bis zur Mittellinie; die Gesichtshälfte, welche der Lähmung ent-

spricht, fühlt sich in der Ruhe wärmer an als die gesunde Seite infolge der Gefäßerweiterung. Bei einer Reizung der Vasomotoren, also z. B. bei Erröten, fehlt die Reaktion auf der gelähmten Gesichtshälfte; sie errötet nicht und fühlt sich jetzt kühler an als die gesunde Gesichtshälfte. Die Symptome sind genau dieselben, wie man sie bei einseitiger Durchschneidung des Sympathicus am Halse, auf der Seite des Eingriffes, bekommt.

Die von *Groß*[91] bei einer Schußverletzung als Lähmungssymptom beschriebene Rötung und Schweiß der verletzten Seite, bei Genuß von sauren Speisen, ist nicht ein Lähmungs-, sondern ein Reizsymptom, das wir auch schon beobachtet haben. Daß in dem *Groß*schen Falle übrigens keine Durchtrennung des Sympathicus mit vollständiger Lähmung bestand, beweist schon das Zurückgehen der leichten paretischen Erscheinungen bei Bestehenbleiben des Reizsymptoms.

Unter denselben Bedingungen können auch sensible Nerven durch die Struma geschädigt werden: Auricularis magnus, Occipitalis minor und major, Supraclaviculares, der Plexus cervicalis und brachialis. Es ist jedoch besonders darauf aufmerksam zu machen, daß bei vorhandenen ausstrahlenden Schmerzen auf das genaueste auf Struma maligna zu fahnden ist.

4. Druck auf die Nebenschilddrüsen.

Unter die mechanisch bedingten Symptome der Struma gehören noch solche, die durch Druckschädigung der Glandulae parathyreoideae verursacht werden. Dieselben sind jedenfalls äußerst selten und kommen nur dann zu stande, wenn die Zahl der Epithelkörper nicht normal ist oder sonstige Disposition zu funktioneller Störung der Parathyreoideae vorhanden ist. Es sind Fälle bekannt, bei denen durch Entfernung einer Struma resp. eines Strumaknotens Tetanie behoben wurde (*Kocher*).

5. Druck auf den Oesophagus.

Ein mechanischer Einfluß kann auch auf die Speiseröhre stattfinden. Wie schon oben gesagt, findet bei seitlicher Verschiebung selten ein Druck auf den Oesophagus statt, der Symptome hervorruft; wohl aber, wenn ein Druck der Struma von vorn oder von hinten stattfindet: also retrotracheal oder — oesophageal. Es kann hier namentlich durch umschriebene, oft gar nicht große, aber degenerierte Knoten ein sehr lästiges Druckgefühl bei der Deglutition entstehen, das mit Regurgitieren verbunden sein kann. Viel häufiger und wichtiger für die Diagnose sind die Schluckbeschwerden, welche bei Blutung in die Struma oder Entzündung oder namentlich bei Struma maligna durch Verwachsung mit dem Oesophagus entstehen (s. u.).

IX. Diagnose.

Die Diagnose einer Struma kann einmal durch Inspektion und Palpation gemacht werden. Sie ergibt sich aus dem, was in dem Kapitel „Lage und Beziehung der Struma zur Umgebung“ gesagt wurde. In Ländern,

wo der Kropf häufig ist, namentlich die Struma nodosa, erlaubt oft die Inspektion allein schon, die Diagnose zu stellen. Durchaus unrichtig aber ist es, aus dem negativen inspektorischen Befund einen Rückschluß auf die Diagnose zu machen. Nicht nur intrathoracische Strumen sind durch Inspektion nicht festzustellen, auch die Struma diffusa, in ihren Anfangsstadien und namentlich, wenn sie partiell intrathorakal liegt, ist durch Inspektion nicht zu erkennen, um so mehr, wenn der Kropfträger starke Muskeln oder viel Fett besitzt.

Die Palpation hat nicht nur das Vorhandensein eines Tumors überhaupt festzustellen, sondern seine genaue Lage und seine Beziehung.

1. Zu den Gefäßen: Verschiebung der großen Halsgefäße nach außen und hinten, niemals nach vorn, Fühlbarkeit der Carotis hinten vom Sternocleido ist charakteristisch; Beziehung zur Arteria thyreoidea superior: Man fühlt in allen Fällen am oberen Pol der Struma den Stamm der oberen Schilddrüsenarterie und fast immer am medialen oberen Rande der Geschwulst, oft bis zum Isthmus den medialen Ast der Arteria thyreoidea superior, seltener am äußeren oberen Rande der Geschwulst den lateral hinteren Ast der gleichen Arterie.

Es ist charakteristisch für die Kropfgeschwulst im Gegensatz zu anderen, gleich lokalisierten Tumoren, daß die Arteria thyreoidea superior mit ganz wenigen Ausnahmen von oben an den oberen Pol der Geschwulst herantritt, daß sie also von ihrer Abgangsstelle von der A. carotis externa im Bogen emporsteigt, u. zw. in um so höherem, größerem Bogen, je höher und größer das strumöse Oberhorn ist.

2. Zur Trachea: Das Genauere der Lage der Trachea bei Struma wurde oben gegeben. Fast ausnahmslos kann festgestellt werden, daß die Kropfgeschwulst irgend einer Seite der Trachea eng anliegt oder zum Larynx enge Beziehungen hat. Man kann meist die charakteristische Verschiebung der Trachea durch Palpation direkt nachweisen. Die seitliche Abplattung der Trachea läßt sich palpatorisch durch den Nachweis einer knorpeligen Kante, dem vorderen Umfang der Säbelscheidentrachea, sehr oft direkt nachweisen.

Beides, Verschiebung und namentlich Kompression, lassen sich, wie schon oben erwähnt, palpatorisch dadurch noch besser bestimmen, daß man einen Druck auf die Kropfgeschwulst nach der Mitte und hinten hin manuell ausübt. Die dabei auftretende Dyspnoe oder der Stridor zeigen die enge Beziehung zur Trachea an.

3. Die Beziehung zur Schilddrüse selbst. In Fällen von einseitiger Struma oder isolierter Knoten läßt sich der Zusammenhang mit den gesunden Anteilen der Drüse palpatorisch feststellen. Aber auch bei diffuser Erkrankung ist der Zusammenhang der beiderseitigen Tumoren durch die fast niemals fehlende Kontinuität vor der Trachea (Isthmus) und die Beziehung zu einem eventuellen Processus pyramidalis diagnostisch wichtig.

Die Palpation stellt ferner die Beweglichkeit der Geschwulst fest, die für benigne Struma ohne entzündliche Veränderungen charakteristisch ist. Sie ist seitlich größer als auf- und abwärts.

Auf die enge Beziehung der Struma zur Trachea ist eines der wichtigsten diagnostischen Zeichen der Kropfgeschwulst zurückzuführen. Da der durch die tiefe Halsfascie gebildete fibröse Überzug der Schilddrüse, ihre äußere Kapsel (äußere Kropfkapsel, Perithyreum, *Kocher*), zugleich den fibrösen Überzug der Trachea bildet, so ist die Schilddrüse und die Struma quasi mit der Trachea verwachsen und hebt sich infolgedessen, wie diese, bei jeder Schluckbewegung empor, um nachher wieder nach unten zu rücken. Dieses Phänomen läßt sich bei sichtbarer Struma schon inspektorisch nachweisen, sicher und in jedem Falle palpatorisch. Bei Fehlen dieser Erscheinung kann es sich nur um eine Struma handeln mit entzündlicher oder maligner Verwachsung der äußeren Kropfkapsel mit der Umgebung, welche das Emporsteigen beschränkt resp. verhindert. Beschränkt kann dieses Symptom bei unkomplizierter Struma nur dann sein, wenn die Kropfgeschwulst in der Thoraxapertur eingekeilt ist, resp. der größere intrathoracische Anteil beim Schlucken sich nicht in die enge Apertur eindrängen kann. Die vollständige Unbeweglichkeit beim Schlucken muß immer zunächst an einen nicht von der Schilddrüse ausgehenden Tumor denken lassen.

Durch Husten wird die Struma empor und vorwärts geschoben oder gestoßen. Eine wenig sichtbare Geschwulst kann dadurch stark hervorragen. Wichtiger ist das Emporschleudern der Struma profunda und intrathoracica durch kräftiges Husten. Es kann so eine Kropfgeschwulst, die gar nicht fühlbar ist, momentan palpabel und in exquisiten Fällen auch sichtbar werden. In den oben beschriebenen Fällen von goître plongeant läßt sich bei kräftigem Husten durch sofortiges Eindrücken der Finger unter den herausgeschleuderten Tumor eine intrathoracische Struma bisweilen extrathorakal fixieren, um bei Weglassen des Fingerdruckes wieder in der Thoraxapertur zu verschwinden.

Immer größere Wichtigkeit als diagnostisches Hilfsmittel ist der Röntgenuntersuchung beizumessen. Es kann bei guter Technik die Trachea in allen Fällen sichtbar gemacht werden und bei genauer Einstellung des Focus kann nicht nur die seitliche Verschiebung, sondern auch die Dislocatio ad peripheriam und namentlich die Kompression und die Art derselben festgestellt werden (s. Fig. 136; Tafel XXVI; XXVII; XXVIII, Fig. 1; XXIX; XXX). In bestimmten Fällen läßt die Struma selbst die Strahlen weniger durch, wir bekommen degenerierte, namentlich verkalkte Knoten auf der Platte schön gezeichnet (s. Fig. 143).

Spezielle Besprechung erfordert noch die Diagnose besonders lokalisierter Strumen und die Diagnose der Art der Struma.

Diagnose der Struma intrathoracica.

Jede Struma, die einen Fortsatz in die Thoraxapertur hat, kann mit Recht als Struma intrathoracica bezeichnet werden. Dabei kann der größere Anteil der Struma entweder am Halse oder inthrathoracisch gelegen sein, immer ist der intrathoracische Teil der praktisch wichtigere. Diese Strumen

sind als Struma intrathoracica partialis zu bezeichnen. Als Struma intrathoracica totalis ist diejenige zu bezeichnen, bei der eine Kropfgeschwulst, von dem gleichzeitigen Schilddrüsenlappen ausgehend, am Halse weder sichtbar noch fühlbar ist (Struma intrathoracica occulta, *Kocher*). In weitaus der Mehrzahl der Fälle ist das Oberhorn des gleichseitigen Schilddrüsenlappens am Halse zu fühlen, meist ist dasselbe vergrößert, meist auch mit kleineren Knoten. Es gibt jedoch Fälle, bei denen das Oberhorn normale Größe zeigt, ohne Knoten und deshalb, namentlich bei starker Muskulatur, sehr schwer oder nicht zu fühlen ist (wir sprechen hier vom geübten Untersucher). Nur bei Thyreoptose kann es in seltenen Fällen vorkommen, daß die ganze Drüse und die sich in ihr entwickelnde Kropfgeschwulst vollständig intrathoracisch liegt.

Als Goître plongeant (Tauchkropf) bezeichnen wir, wie schon oben angegeben, eine Kropfgeschwulst, welche überhaupt nur zeitweise oder nur zeitweise ganz intrathoracisch liegt, z. B. bei tiefer Atmung, bei Vornüberneigen des Kopfes, während sie beim Schlucken, Husten und Pressen und Strecken des Kopfes sicht- oder wenigstens fühlbar wird (Struma intrathoracica mobilis.)

1. Die Struma intrathoracica mobilis ist also beim Schlucken, Pressen, Husten, durch gute Palpation sicher zu diagnostizieren. Auch für die Struma intrathoracica, die nicht mehr aus der Thoraxapertur heraustritt, ist die Untersuchung beim Schlucken, Pressen und Husten von eminenter Wichtigkeit. Man fühlt dann, wenn auch nur für einen Moment, einen größeren Teil des intrathoracischen Anteils der Struma oder bei total intrathoracischer Geschwulst den oberen Pol derselben. Dieses Zeichen ist für die Struma intrathoracica pathognomonisch.

2. Die Struma intrathoracica macht eine Dämpfung auf dem Manubrium sterni und seitlich, meist entsprechend der Seite der Struma. Die intrathoracische Kropfgeschwulst kann aber vor der Trachea nach der anderen Seite etwas herüberwachsen und die Dämpfung sich weit nach dieser Seite erstrecken. Charakteristisch ist die abwärts konvexe Grenze der Dämpfung. In vielen Fällen kann bei tiefer Einatmung und Anhalten des Atems eine Vergrößerung der Dämpfung, namentlich nach unten, sicher nachgewiesen werden (*Kocher*). Nur in seltenen Fällen ist eine Dämpfung nicht nachweislich, nämlich bei starkem Emphysem und Lage der Struma mehr nach hinten.

3. Die Röntgenuntersuchung der Struma intrathoracica darf niemals unterlassen werden. Auch hier ist weitaus das wichtigste, die Lage der Trachea festzustellen. Die Struma intrathoracica verschiebt und komprimiert die Trachea in der oberen Thoraxapertur oder unterhalb. Da die Trachea hier weniger ausweichen kann als am Halse, wird sie früher und stärker komprimiert. Die Diagnose der Seite, von der die intrathoracische Kropfgeschwulst ausgeht, kann oft nur mit Hilfe des Röntgenbildes der Trachea sicher festgestellt werden.

Das Röntgenbild zeigt aber auch eine Verschiebung der großen Gefäße unter Umständen an. *Kocher* hat auf die Verschiebung des Arcus aortae nach unten durch große intrathoracische Strumen aufmerksam gemacht.

Endlich sind intrathoracische Kröpfe hie und da als solche im Röntgenbild sichtbar, u. zw. häufiger als bei solchen am Halse, ist ihre Kontur wenigstens angedeutet. Es dürfte dies auf der häufigen starken Stauung der intrathoracischen Knoten beruhen. Charakteristisch ist der nach unten konvexe Schatten.

Auf dem Röntgenschirm kann in Fällen, bei denen die Konturen des Tumors sichtbar sind, die Hebung der Struma beim Schlucken, Pressen und Husten direkt sichtbar gemacht werden, wodurch die Diagnose einer Struma gesichert ist.

4. Die Struma intrathoracica macht, wenn sie bedeutendere Dimensionen annimmt, fast ausnahmslos Venenkompression, also venöse Stauung. Die Art der Kompression der großen Venen wurde schon oben beschrieben. Die Venenektasien am Halse und namentlich die Varicen über dem Sternum und nach der Seite zu (Schulter und Arm) sowie nach unten bis zu den Epigastricae sind ein diagnostisch sehr wichtiges Hilfsmittel und fehlen in länger dauernden Fällen nie. Diese venöse Stauung ist in bestimmten Fällen (s. o.) vor der Trachealstenose vorhanden. Diese Stauung ist bei Mediastinaltumoren erst in späten Stadien stark.

5. In vielen Fällen, besonders bei Struma intrathoracica totalis, ergibt die Perkussion der Trachea resp. der Schildknorpel auf der Seite der intrathorakalen Geschwulst eine Dämpfung, und die Auscultation ergibt auf dieser Seite eine Abschwächung des trachealen Atmungsgeräusches gegenüber der andern Seite (*Kocher*).

6. Durch manuellen Druck seitlich im Jugulum nach medial und abwärts läßt sich auch bei Struma intrathoracica totalis Dyspnoe erzeugen oder vermehren. Charakteristisch ist bei der Struma partialis intrathoracica dieses Symptom; hier erzeugt oft der Druck eine dem am Halse fühlbaren Kropfknoten nicht entsprechende, hochgradige Dyspnoe.

7. Bei der Struma partialis intrathoracica ist endlich die relative Unbeweglichkeit der am Halse palpablen Geschwulst, namentlich auf- und abwärts, charakteristisch und vor allem die Unmöglichkeit, die Struma nach unten abzugrenzen.

Die Differentialdiagnose der Struma intrathoracica erstreckt sich: auf Mediastinaltumoren im allgemeinen, Aneurysmen, Thymusvergrößerungen, Tumoren der Parathyreoideae.

Mediastinaltumoren gehen fast nur von Drüsen aus. Sie haben meist keinen Fortsatz nach dem Halse zu, können aber einen solchen haben. An diesem ist vor allem zu konstatieren, daß er beim Schlucken sich nicht emporhebt. Die Mediastinaltumoren machen meist keine seitliche Verschiebung der Trachea. Die Dämpfung ist weniger umschrieben und nicht nach unten konvex. Es sind meist Schmerzen vorhanden.

Aneurysmen sind auf dem Röntgenbilde viel schöner gezeichnet, glatt- und scharfrandig und zeigen meist nach oben eine Konvexität im Gegensatz zur Struma intrathoracica. Gefäßgeräusche sind hier die Regel, während sie bei Strumen nur in Fällen hochgradiger Stauung und bei Basedow vorhanden sind. Veränderungen der Radialpulse und Pulsation des Larynx kommen bei Strumen nicht vor. Abgesehen von der frühen Schädigung des Nervus recurrens vagi durch Aneurysmen, machen die letzteren fast immer schon früh Schmerzen im Rücken, und namentlich linksseitige Intercostalschmerzen.

Thymusvergrößerung macht keine seitliche Verschiebung der Trachea, die Dämpfung ist nicht so intensiv, aber ausgedehnter. Dyspnoe ist meist keine vorhanden oder nur anfallsweise. Charakteristisch für Thymusschwellung ist der Wechsel der Ausdehnung der Dämpfung und die Mitbeteiligung anderer lymphatischer Organe.

Von Tumoren der Parenthyreoideae kommen nur maligne in Betracht. Über ihre Beziehung und Unterscheidung von Struma maligna siehe dort.

Diagnose der verschiedenen Arten von Struma.

Die Struma diffusa ist an der Form, die diejenige der normalen Drüse nachahmt, zu erkennen. Ferner an der lappigen Oberfläche.

Vor allem ist es die Struma follicularis diffusa, welche dieselbe Form wie die normale Drüse zeigt und eine besonders kleinlappige, mehr körnige Oberfläche darbietet. Ihre Konsistenz ist ziemlich weich, allerdings nicht so weich wie diejenige einer normalen Drüse, sie macht keine mechanischen Kropfsymptome, dagegen kann sie funktionelle Symptome machen in der einen und anderen Richtung, je nach den Einflüssen, die auf sie einwirken.

Die Struma diffusa colloides kann ganz bedeutende Dimensionen annehmen. Charakteristisch ist ihr Wachstum in allen Dimensionen, besonders bemerkenswert ist ihr Wachstum nach hinten medial durch Vergrößerung des Hinterlappens unter Nachvornedrängen der Trachea und des Larynx. Die Konsistenz der Struma ist nicht weich wie diejenige der Struma follicularis, sondern prall- bis derbelastisch. In vorgeschritteneren Stadien tritt sogar das Derbe an der Konsistenz mehr in den Vordergrund, bei tiefer Palpation läßt sich aber eine Elastizität immer feststellen. Die Oberfläche ist eine groblappige, in vorgeschrittenen Fällen eine knollige. Im Vordergrund stehen die Symptome der Circulationsstörung, d. h. der Kompression der Halsgefäße: Kopfschmerzen, Druck im Kopf, Hitze im Kopf, Ohrensausen, sehr häufig Gesichts- und Gehörstörungen. In vorgeschrittenen Fällen sehr häufig Symptome verminderter Schilddrüsenfunktion: Kalte Extremitäten, rauhe Haut, große Müdigkeit, Gedächtnisschwäche, Herzbeschwerden. Bei Anstrengung: Dyspnoe, Herzklopfen, Cyanose.

Meist hervorgerufen durch die Behandlung oder durch Überanstrengung, Schreck, Infektionskrankheiten, können Symptome von Hyperthyreoidismus auftreten: Tachykardie, Tremor, Schweiß und überhaupt das Gesamtbild der

*Basedow*schen Krankheit (s. dort). In diesen Fällen ist stets eine Zunahme der Vascularisation zu konstatieren.

Struma parenchymatosa diffusa. Sie ist, wie aus der pathologischen Anatomie hervorgeht, fast immer auf bestimmte Einflüsse, die die Struma colloides diffusa in eine parenchymatosa diffusa umwandeln, zurückzuführen. Es ist also eine genaue Anamnese hier aufzunehmen. Wir finden dann Gravidität, intensives häufiges Säugen, schlechte Ernährung und jodfreie, eiweißreiche oder vorwiegende Eiweißernährung, eben überstandene Infektionskrankheiten, wiederholte Infektionen, Erkrankung anderer Blutdrüsen, congenitale Einflüsse. Die Struma parenchymatosa diffusa geht stets mit einer starken Vascularisation einher. Ihre Konsistenz ist nicht immer gleich. Wenn keine starke Zellwucherung, sondern hauptsächlich Vergrößerung der Zellen und wenig Kolloid vorhanden ist, so ist sie ziemlich weich. Bei stärkerer Zellwucherung wird sie wieder derber, mehr der Konsistenz von Tumoren ähnlich, nur daß die vermehrte Vascularisation eine oberflächlich weichere, elastischere Konsistenz erzeugt, die aber bei tiefer Palpation, infolge der Entleerung des Blutes, verloren geht (s. auch Basedowstruma).

Die Struma parenchymatosa desquamativa bietet, wenn eine starke Zellwucherung stattfindet, recht derbe Konsistenz dar, die durch das häufige Vorhandensein von lymphatischem Gewebe noch vermehrt wird (s. bei Basedow).

Die mechanischen Symptome der Struma parenchymatosa sind dieselben wie bei der Colloides diffusa. Funktionell sind, wenn Störungen vorhanden sind, dieselben fast ausnahmslos im Sinne einer Hyperthyreose oder Dysthyreose (s. Basedow und auch das Kapitel „chronische Entzündung").

Die Struma nodosa ist im ganzen ziemlich leicht von der Struma diffusa palpatorisch, oft auch inspektorisch zu unterscheiden. Für die Beurteilung der Erkrankung und namentlich der Therapie ist aber die Diagnose „Knotenstruma" nicht genügend. Es handelt sich darum, festzustellen: Ist noch funktionstüchtiges Drüsengewebe neben den Knoten vorhanden, sind die Knoten selbst funktionstüchtig? Es ist also in jedem Falle eine funktionelle Diagnose zu machen (s. o.). Insofern hat die klinische Diagnose der Art der Knoten eine Bedeutung:

Die gewöhnlichsten Knoten, die sog. Kolloidknoten, haben elastische Konsistenz und regelmäßige, glatte Oberfläche. Die Konsistenz wechselt etwas, namentlich wenn sekundäre Degenerationen vorhanden sind. Sie ist ziemlich weichelastisch bei Knoten, die nicht sehr große, mit Kolloid gefüllte Bläschen, mit gut erhaltenem Epithel zeigen, d. h. die noch ganz funktionstüchtig sind. Sie wird mehr prall bis derbelastisch, wenn eine stärkere Kolloidansammlung und -eindickung in den Bläschen vorhanden ist.

Haben wir es mit einer Cyste zu tun, so wird die Konsistenz weicher, aber exquisit elastisch, allerdings kann eine stark verdickte Kapsel diese Konsistenz maskieren. Handelt es sich um einen parenchymatösen Knoten, also

ein Adenom im engeren Sinne, so ist die Konsistenz fester und namentlich weniger elastisch als bei den Kolloidknoten. Diese Knoten sind weniger vascularisiert (s. pathologische Anatomie) und weniger oder gar nicht funktionstüchtig.

Durch sekundäre Degenerationen wird die Oberfläche und Konsistenz der Knoten modifiziert: Fettige, kalkige und fibröse Degeneration bedingen eine bedeutende Zunahme der Konsistenz, die fest, unelastisch bis

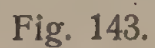


Fig. 143.



Teilweise verkalkte Struma.

hart wird. Solche Knoten sind oft auf dem Röntgenbilde sehr schön sichtbar (s. Fig. 143).

Sehr häufig sind die Blutungen in die Knoten. Kleine Blutungen sind nicht zu diagnostizieren. Stärkere Blutungen in weiche Knoten können eine plötzliche Vergrößerung der Struma mit Vermehrung der mechanischen Kropfsymptome machen. Die Knoten können schmerzhaft werden, es können auch spontane Schmerzen eintreten. Mit Koagula gefüllte größere Knoten, namentlich schon vorher zum Teil cystisch erweichte Knoten können dann etwas teigige Konsistenz aufweisen.

Eine besondere Konsistenz ist den meist großen Kautschukkolloidknoten eigen. Die Konsistenz ist derjenigen des Paragummi gleich, daher der Name. *Wiget* und *v. Sinner* haben nachgewiesen, daß dieses sog. Kautschukkolloid aus den roten Blutkörpern oder dem Fibrin der Blutergüsse in Knoten, vorzüglich Cysten, hervorgeht.

X. Therapie.

Für die Therapie des Kropfes stehen wir heutzutage auf einem ganz anderen Standpunkt als früher, hauptsächlich dank der neueren Arbeiten *Th. Kochers* über die Schilddrüsenfunktionsstörungen geringen Grades. Es handelt sich bei der Therapie der Struma nicht mehr nur um die Beseitigung eines Schönheitsfehlers oder die Behebung von Drucksymptomen allein, es ist eine ebenso wichtige Indikation der Therapie, die Funktion der Schilddrüse bei Kropf zu verbessern oder zu erhalten.

A. Chirurgische Therapie.

Es unterliegt auch heutzutage keinem Zweifel, daß, sobald die klinische Beobachtung festgestellt hat, daß es sich um eine im Wachstum begriffene Struma, die deutliche Drucksymptome auf die Umgebung ausübt, oder um eine schon zu bedeutender Größe gewachsene Struma handelt, die Therapie nur eine chirurgische sein kann. Dieselbe Indikation muß gestellt werden, wenn eine wachsende Struma festgestellt wird in einer Lage, die mit Sicherheit spätere Drucksymptome erwarten läßt, auch wenn solche zur Stunde nicht vorhanden sind und die Struma noch klein ist. Es handelt sich hier um tief gelegene Kröpfe, vor allem, wenn sie sich in einer überhaupt tief gelegenen Schilddrüse (Thyreoptose) entwickeln. Von der chirurgischen Therapie muß verlangt werden, daß sie, neben der Behebung des Druckes, möglichst viel funktionstüchtiges Drüsengewebe erhält. Über die Art und Ausführung der Kropfoperation siehe die Lehrbücher der Chirurgie und Operationslehre.

Neben dieser ganz strikten und unbestrittenen Indikation zur chirurgischen Therapie bei Kropf, sind jedoch noch mehrere andere ebenso wichtige Indikationen für eine operative Behandlung der Kröpfe gegeben:

Wenn die Kropfknoten degeneriert sind, so daß eine ins Gewicht fallende physiologische Tätigkeit derselben nicht anzunehmen ist, so soll operiert werden, da die interne Therapie auf diese Knoten keinen Einfluß ausüben kann, sondern im Gegenteil die fortgesetzte medikamentöse Behandlung das umgebende funktionierende Drüsengewebe schädigt.

Ferner ist unbedingt operativ vorzugehen, wenn angenommen werden muß, daß die Kropfknoten, vorzugsweise einzelne größere, meist degenerierte Knoten, das umgebende Drüsengewebe durch Druck in seiner Funktion beeinträchtigen. Diese Schädigung kommt einerseits durch Beeinträchtigung der Vascularisation, anderseits durch reaktive Vorgänge im Drüsengewebe (*Kocher*, *Simmonds*) sowie durch fortgesetzte intensive medikamentöse Behandlung dieser Strumen zu stande.

Endlich muß eine operative Verkleinerung der Struma dann gemacht werden, wenn sich spontan oder trotz, resp. infolge einer richtig geleiteten internen Kropftherapie, thyreotoxische Symptome einstellen.

Über die Indikation zur chirurgischen Behandlung der Struma bei ausgesprochenem Basedow s. dort.

B. Interne Therapie.

Daß, gemäß den eben gegebenen Indikationen zur chirurgischen Behandlung des Kropfes, eine große Zahl von Strumen operiert werden muß, ist klar und auch richtig. Es wäre jedoch ein großer Irrtum, etwa zu glauben, daß die Mehrzahl der Kröpfe operiert wird. Es fallen auch gemäß den neueren Zusammenstellungen 90% aller Strumen der internen Therapie zu. Hierzu ist vor allem zu bemerken, daß, wie für so viele Krankheiten, es auch für den Kropf von wesentlicher Bedeutung ist, daß die Fälle früh in ärztliche Behandlung kommen, daß die Therapie im weiten Sinne des Wortes eine prophylaktische sein sollte. Wir erinnern hier an den schon 1886 an die Berner Regierung gerichteten Appell *Th. Kochers*: „das Trinkwasser in den Schulen abkochen zu lassen, um die Kropfbildung zu vermeiden"; ein Appell, der leider unberücksichtigt geblieben ist. Ebenso müssen wir aber sagen, daß trotz stets wiederholter Mahnung von ärztlicher Seite leider nur eine geringe Zahl Kropfkranker früh in die Behandlung der Ärzte kommen. Der Grund hierfür ist der, daß das wirksamste Mittel gegen den Kropf schon lange zum Volksmittel geworden ist. Acht Jahre nach der Entdeckung des Jods durch *Courtois* 1812 wurde das Halogen als Kropfmittel von *Coindet* in Genf empfohlen und ist bald das Hausmittel zahlloser Familien geworden, in denen Strumen einheimisch sind. Aber nicht nur als Volksmittel, sondern noch vielmehr in den Händen der Quacksalber, findet dieses Mittel nun schon bald ein Jahrhundert lang die ausgedehnteste Anwendung. Die medizinische Wissenschaft selbst hat das Jod im Verlaufe der Zeiten und namentlich, seitdem die medizinisch-chemische Industrie so einträglich geworden ist, in allen erdenklichen Formen angewendet. Es hat sich jedoch gezeigt, daß alle die chemischen Bemühungen, einerseits zur Herstellung eines wirksamen, anderseits eines auch in großen Dosen schadlosen Jodpräparates vollständig nutzlos geblieben sind. Das Jod wird als solches resorbiert und wirkt als solches auf die Struma. Der ganze Unterschied in der Wirksamkeit der anorganischen und organischen Präparate (ob das Jod an Salze, Eiweiß, Fett, Fettsäuren etc. gebunden ist) läßt sich ohneweiters zurückführen einmal auf den Jodgehalt des Präparates, d. h. auf die Menge des zugeführten wirksamen Jods, auf die Raschheit der Jodabspaltung resp. Resorption des Jods, auf die Verträglichkeit des Magen-Darmkanals und auf die Art der Applikation, denn die prozentuale Quantität des sofort wieder ausgeschiedenen Jods ist sehr verschieden. Sie ist am größten bei intravenöser, kleiner bei subcutaner und peroraler, am geringsten bei percutaner Applikation. Selbstredend ist aber die percutane Resorption auch die geringste. Ferner ist die Ausscheidung selbstverständlich vom Zustande der Ausscheidungsorgane abhängig.

Bis zum Beginne der Neunzigerjahre des vorigen Jahrhunderts blieb das Jod das alleinige Mittel gegen Kropf. Damals empfahl *Bruns* die Behandlung

des Kropfes durch perorale Verabfolgung von Schilddrüsensubstanz, analog wie sie 1891 von *Murray*[112] bei Myxödem empfohlen worden war. Die Wirkung auf gewisse Strumen war eine sehr bedeutende. Diese Entdeckung erlangte aber erst ihre große Bedeutung, nachdem die Beziehungen des Jods zur Schilddrüse überhaupt erkannt wurden. Die Analogie der Wirkung von Jod und Schilddrüsenpräparaten bei Kropf ließ *Th. Kocher* 1895 die Vermutung aussprechen, daß die Schilddrüse Jod enthalten müsse. 1896 wurde die Entdeckung des Jodgehalts der normalen Schilddrüse von *Baumann* gemacht und im weiteren das Jod für die Integrität der Schilddrüsenfunktion als notwendig erkannt. Die weiteren Forschungen über den Jodgehalt der Strumen und die Beeinflussung derselben durch Jod und Schilddrüsenverabfolgung (*A. Kocher, Baumgarten*) haben uns nun einigermaßen aufgeklärt über die Wirkung dieser Kropfmittel und die Indikationen zu ihrer Anwendung erleichtert. Sie haben uns aber auch Aufschluß gegeben über die Art der so häufigen schädlichen Wirkungen des Jods und noch mehr der Schilddrüsenpräparate bei Kropf. Jod und Schilddrüsenpräparate wirken nur auf Strumateile, deren physiologische Tätigkeit nicht aufgehoben ist. Sie wirken verkleinernd auf die Strumen resp. diese Strumateile, indem sie die Resorption des Follikelinhalts vermehren, falls solcher vorhanden ist; durch Verminderung der Vascularisation und Verkleinerung der Zellen resp. Follikel, wenn kein gespeicherter Follikelinhalt vorhanden ist. Schilddrüsenpräparate wirken dadurch, daß sie die Drüsenfunktion ersetzen resp. entlasten, dadurch wird der Reiz für die Vergrößerung der Drüse (Strumabildung) vermindert oder aufgehoben, die vermehrte Vascularisation, die Zellvergrößerung, Follikelneubildung, Materialspeicherung geht zurück oder hört auf. Jod wirkt dadurch, daß das ungenügend jodierte, weniger resorbierbare und weniger wirksame Material physiologisch wirksamer, d. h. jodhaltiger und leichter resorbierbar wird, und dadurch, wie dort, der Reiz für die weitere Vergrößerung der Drüse (resp. Struma) vermindert oder aufgehoben wird.

Die Wirkung beider Mittel ist eine vorübergehende, sie wirken in großen Dosen zu stark; die Schilddrüsenpräparate, weil der Organismus sehr wenig bedarf, viel weniger als demselben therapeutisch zugeführt wird; das Jod, weil eine zu starke Jodierung des Materials eintreten kann oder bei Materialretention eine zu reichliche Resorption desselben stattfinden kann. Beide Mittel wirken verschieden auf verschiedene Strumen und Strumateile. Sie wirken nicht auf physiologisch inaktives Drüsenmaterial. Sie wirken in ein und derselben Struma verschieden, wenn physiologisch verschiedenwertige Partien vorhanden sind.

Es geht daraus hervor, daß die Wirkung dann am raschesten und, bei relativ kleinen Dosen, auch schon schädlich sein kann, wenn, neben strumösen Teilen noch anatomisch und physiologisch normale Drüsenpartien mit normaler Materialspeicherung vorhanden sind. Für die Schilddrüsenpräparate kommt noch hinzu, daß sie an und für sich physiologisch sehr

verschieden wirksam sind (z. B. gemäß ihrem Jodgehalt) und deshalb auch qualitativ nützlicher oder schädlicher wirken können.

Bei der Jodbehandlung der Kröpfe ist noch von Wichtigkeit, daß das Jod selbst je nach der Form, in der es verabfolgt wird, ohne den Umweg der Schilddrüse resp. des Kropfes, schädigend wirken kann. Der dadurch hervorgerufene Symptomenkomplex ist unter dem Namen Jodismus scharf zu trennen von demjenigen, der auf dem Umwege des Kropfes oder der Schilddrüse oder durch Schilddrüsenpräparate entsteht, der als Thyreoidismus zu bezeichnen ist.

Endlich ist ganz von dem bisher genannten zu trennen eine direkte Wirkung des Jods bei Injektion oder äußerer Applikation, welche der intensiven Wirkung des Jods auf andere Gewebe gleich ist: nämlich die Erzeugung einer Reaktion, ähnlich einer chronisch-entzündlichen, mit sekundärer bindegewebiger Degeneration in der Struma. Daß dasselbe bei längerer und intensiver innerer Jodverabfolgung unter Umständen auch vorkommen kann, haben wir bei gewissen Basedowstrumen gesehen und haben *Hedinger, v. Werdt* und *Simmonds* für die Schilddrüse und Struma überhaupt angenommen.

Entsprechend dieser Wirkung der Kropfmittel auf das gesunde und kranke Organ müssen wir unsere therapeutischen Indikationen stellen.

Wir unterscheiden 1. die prophylaktische Behandlung und 2. die Behandlung bei schon vorhandener Kropfbildung.

1. Prophylaktische Kropfbehandlung.

In Gegenden und Familien, wo Kropf endemisch ist, soll so früh als möglich, oder überhaupt, der Genuß nicht gekochten Trinkwassers verboten werden. Es soll womöglich eine gemischte Nahrung, eher eiweiß- und kochsalzarm, angeraten werden. Schlechte Nahrungs- und Wohnungsverhältnisse müßten behoben, eventuelle Luftveränderung, Aufenthalt an Meeresküste, jodhaltige Nahrungsmittel verordnet werden. Bei Besprechung der Ätiologie des Kropfes haben wir hervorgehoben, daß ein Hauptfaktor für die Erschwerung der Schilddrüsenfunktion, welche die Ursache der Kropfbildung ist, in der Störung des specifischen Jodstoffwechsels gelegen ist und daß Jodzufuhr die Kropfentwicklung hintanhalten kann. Es ist daher in Kropfgegenden und Kropffamilien angezeigt, die Aufnahme von Jod in den Organismus zu erleichtern resp. zu vermehren, jedoch muß man eingedenk sein, daß der menschliche Organismus und auch das jodhaltigste Organ desselben, die Schilddrüse, nur minimalster Jodmengen bedarf. Man kann dieselben per os verabfolgen oder einatmen lassen, wie der Organismus seinen Jodbedarf aus der Nahrung und Luft bezieht. Wir haben schon lange in Kropffamilien, in den Schlafräumen, Jodwasser verdunsten lassen und *Roux* hat dasselbe neuerdings für die Schulen empfohlen. Auf diese Weise würde jedenfalls am besten prophylaktisch auf die Schilddrüse im intrauterinen und frühesten

Kindesalter eingewirkt. Die Verabfolgung per os kann durch das Trinkwasser geschehen, wie *Theodor Kocher* es neuerdings vorgeschlagen hat für die Schulen, oder es kann den Kindern mehrmals jährlich, während einiger Wochen, Jod innerlich gegeben werden. Wie im Kapitel „Ätiologie" erwähnt, hat *Theodor Kocher* diese prophylaktische Behandlung schon seit 1880 in Kropffamilien durchgeführt und dadurch die Nachkommenschaft dieser Familien kropffrei erhalten. Hierzu eignen sich diejenigen Präparate, die den Geschmack des Jods am besten maskieren und vom Magen-Darmkanal am besten vertragen werden; namentlich die mit Malzextrakt oder dicken Siruparten hergestellten Präparate: Jodeisenmalzextrakt, Jodferratosesirup und analoge Präparate; Jodipin, Sajodin, Jodglidine etc. sind zu verwerfen, da ihr Jodgehalt viel zu hoch ist. Der Zusatz von Eisen ist deshalb anzuempfehlen, weil gerade bei zugleich anämischen Individuen die Kropfentwicklung leichter und rascher eintritt, nicht weil Anämie eine Ursache des Kropfes ist, sondern weil solche Individuen sich besonders schlecht ernähren. Es kann aber auch ganz gut das Jod in Form der gewöhnlichen Jodtinktur, dem Trinkwasser beigemischt, verabfolgt werden.

Was nun die Dosis Jod anbelangt, welche verabfolgt werden soll, so ist eine Tagesdose von 0·1—0·3 *mg* Jod genügend, um die größtmögliche Einwirkung auf eine solche Schilddrüse zu erlangen. Wenn diese Dose während 3—4 Wochen täglich einmal gegeben wird, so können wir auf eine Dauerwirkung von mehreren Monaten rechnen, infolge der Speicherung des Jods. Nach dieser Zeit muß die gleiche Behandlung wiederholt werden und so mehrmals, bis festgestellt werden kann, daß trotz Weglassens der Therapie, die Schilddrüse sich nicht mehr über das normale Wachstumsmaß vergrößert.

2. Behandlung bei schon vorhandener Kropfbildung.

Handelt es sich aber um schon vorhandenes Strumen, d. h. kommt der Kropfkranke wegen beobachteter Anschwellung des Halses zum Arzte, so bestehen zwar die eben gegebenen allgemeinen prophylaktischen Maßregeln zu Recht, denn sie beeinflussen das Wachstum des Kropfes wesentlich; zur Bestimmung der medikamentösen Behandlung müssen wir aber jetzt eine genaue Diagnose machen:

1. Eine Diagnose der Art der vorliegenden Struma, 2. eine Diagnose, ob schon eine funktionelle Veränderung resp. Folgen derselben nachweislich sind. Hierbei ist die Anamnese betreffs Schilddrüsenerkrankungen in der Familie und auch betreffs Erkrankungen anderer endokriner Drüsen genau aufzunehmen und zu berücksichtigen.

Haben wir es mit einer Struma colloides diffusa zu tun, so ist dieselbe Jodtherapie, wie wir sie oben für die prophylaktische Behandlung angegeben haben, indiziert. Bei beginnenden Strumen, namentlich wenn noch keine Behandlung stattgehabt hat, genügen die oben angegebenen Dosen. Bei schon größeren Kolloidstrumen können nach Beginn mit

den kleinen Dosen, falls diese sich als ungenügend, aber auch als unschädlich (Jodismus, Thyreoidismus) erwiesen haben, die Dosen auf das Doppelte erhöht werden. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Erfolg. Die Patienten sollen also nicht aus den Augen gelassen werden, wie dies meist geschieht, sondern es soll der Erfolg vom Arzte konstatiert werden. Er tritt meist schon nach wenigen Tagen ein, erreicht bald sein Maximum, nach 2—4 Wochen ist eine weitere Rückbildung der Struma meist nicht zu erwarten. Die Medikation soll dann ausgesetzt werden und wieder beginnen, wenn ein neues Wachstum sich einstellt. In bezug hierauf soll der Arzt den Kropfträger aufmerksam machen, was das Wachstum begünstigt: Trinken ungekochten Wassers, enge Kragen, langes Vornüberbeugen des Kopfes (beim Lesen, Schreiben), zu viel Sport, Überanstrengung der Lungen und des Herzens (Schwimmen, Singen). Bei dieser Behandlung ist vorausgesetzt, daß zu Anfang nicht die geringste Funktionsstörung vorhanden ist und daß auch durch die Behandlung keine solche eintritt. Eine gute Kontrolle hierfür ist, neben der genauen Untersuchung des Patienten, die jeweilige Blutuntersuchung auf Zunahme der Lymphocyten, bei vorher normalem Blute. Die Patienten sind auch genau aufmerksam zu machen auf die möglichen Früherscheinungen, nämlich: Schlaflosigkeit, Hitze, Schweiß, leichte Erregbarkeit und namentlich Herzklopfen. Die Erregbarkeit des Herzens wird jedoch oft vom Patienten im Anfang gar nicht wahrgenommen und sollte durch den Arzt festgestellt werden. Treten solche Erscheinungen ein, so ist die Jodkur sofort abzubrechen, als Antidot ist Natrium phosphoricum in Dosen von 2—8 *g* täglich zu geben während mehrerer Wochen. Bilden sich die Erscheinungen nicht zurück, so muß eine operative Behandlung stattfinden. Treten sie gleich wieder zurück, so kann bei späterem Wachstum des Kropfes eine kombinierte Kur mit den kleinen Joddosen und den großen Natrium phosphoricum-Dosen versucht werden, unter genauer Kontrolle. Treten auch dann wieder Symptome auf, so ist die interne Therapie zu verlassen. Ein Kunstfehler ist es, nun nacheinander die ganze Reihe der anorganischen und organischen Jodpräparate und dann alle verschiedenen Schilddrüsenpräparate durchzuprobieren. Hat die obige Jodbehandlung der diffusen Kolloidstruma eine Rückbildung des Kropfes erzeugt und sich als unschädlich erwiesen, so kann periodisch eine weitere gleiche Jodbehandlung eingeleitet werden, zum Zwecke der Verhütung des erneuten Auftretens der Struma oder zur Verhütung ihres Wachstums, wenn sie sich nicht ganz zurückgebildet hat. Für diese prophylaktische Behandlung gelten die oben gegebenen Regeln: minimale Dosen Jod, höchstens 0·1—0·3 *mg* pro die, am besten in Form stark verdünnter Jodtinktur oder Verdämpfung einer ganz schwachen Jodlösung in den Wohn- und Schlafräumen. Diese prophylaktische Jodbehandlung wird mit Vorteil sehr lange (jahrelang mit Pausen) fortgesetzt, weil dadurch das Wachstum der Struma mit Sicherheit hintangehalten werden kann.

Haben wir Anhaltspunkte, daß es sich um eine Struma parenchymatosa diffusa handelt (die Diagnose ist, wie oben ausgeführt, selten zu machen, weil diese Strumaform überhaupt selten ist; am ehesten muß daran gedacht werden, wenn vasculäre Symptome vorhanden sind oder auch nur große Gefäße, die der Größe der Struma nicht entsprechen), so soll von vornherein von einer Jodbehandlung Abstand genommen werden. Wenn man nicht gleich operieren will, was das beste ist, so kann die Struma parenchymatosa mit kleinen Dosen von Schilddrüsenpräparaten behandelt werden, aber nur unter ganz genauer Beobachtung von seiten des Arztes. Es ist hier ganz besonders darauf aufmerksam zu machen, daß das, was von den Laien und auch Ärzten als kleine Dosen aufgefaßt wird, recht massive Dosen sind. Werden Präparate, die mit der ganzen Schilddrüsensubstanz hergestellt sind, verabfolgt, so sind Dosen von 0·01—0·05 Thyreoidin vollständig genügend, ja es sollen solche Dosen besser nur alle 2 Tage und während kurzer Zeit (2—4 Wochen) unter steter ärztlicher Kontrolle verabfolgt werden. Eine genaue Beurteilung der Dosierung dieser Präparate ist überhaupt nur möglich, wenn wir ihre genaue chemische Zusammensetzung kennen. Wir haben schon lange darauf aufmerksam gemacht, daß normale Tierdrüsen, aus denen die Präparate hergestellt werden, keineswegs stets gleiche Zusammensetzung und gleiche Wirkung besitzen. Von den aus der Drüsensubstanz isolierten Körpern (*Baumann*, *Oswald*) soll eine noch kleinere Dosis, 0·005—0·01 *g* täglich oder alle 2 Tage, verabfolgt werden. Die Wirkung ist gemäß der Reinheit der Präparate eine präzisere und ist im allgemeinen, wenn es sich um bloße Rückbildung einer Struma handelt, eine bessere. Auch diese Behandlung ist mehrmals jährlich zu wiederholen. Wenn aber die gewünschte Reduktion der Struma nicht bald eintritt, so ist die Behandlung aufzugeben und eine Operation anzuraten, die vorzüglich in Arterienligatur besteht. Eine Operation ist ohneweiters indiziert, wenn die Behandlung Symptome von Hyperthyreoidismus hervorruft oder wenn solche schon festzustellen sind **vor** der Behandlung.

Handelt es sich um eine Struma **nodosa**, so haben wir zu unterscheiden: 1. ob das Gewebe neben den Knoten normal ist, komprimiert ist, diffus kröpfig verändert ist oder atrophisch resp. bindegewebig ist, 2. welcher Natur die vorhandenen Knoten sind. Erfahrungsgemäß findet sich in praxi das diffuse Gewebe neben den Knoten bei den verschiedenen Arten von Knoten meist in gleicher und charakteristischer Weise verändert.

Handelt es sich im wesentlichen um kleinere oder mittelgroße Kolloidknoten, so ist daneben fast immer auch diffus kolloid verändertes Drüsengewebe vorhanden. In diesen Fällen ist genau dieselbe Therapie wie bei Struma colloides diffusa einzuleiten und auch derselbe Erfolg zu erwarten. Beeinflußt wird derselbe nur insofern, als in dem kolloiden Knoten schon sehr bald sekundäre

Degeneration eintritt. Läßt sich diese Degeneration klinisch nachweisen, so ist schon von vornherein ein nur teilweiser Erfolg der inneren Therapie in Aussicht zu stellen. Auch hier muß, wie bei den diffusen Strumen, genau auf Funktionsstörungen geachtet werden. Zeigt der Träger einer solchen nodösen Kolloidstruma Symptome von Hypothyreoidismus, so ist eine gemischte Therapie mit Jod und Thyreoidin indiziert, immer in den oben angegebenen Dosen und periodenweise. Dasselbe gilt auch für die diffuse Kolloidstruma, wenn Symptome verminderter Funktion vorhanden sind. Es sind dies vorzugsweise diejenigen diffusen Strumen, bei denen größere Kolloidbläschen zu Kolloidperlen oder Cysten konfluieren, sie bilden quasi einen Übergang zu den gemischten knotigen und diffusen Kolloidstrumen.

Können wir neben den Strumaknoten normales oder komprimiertes Schilddrüsengewebe diagnostizieren oder einseitig einen normalen Drüsenlappen, so ist von einer Jodtherapie von vornherein abzusehen, deshalb, weil die normalen und auch die komprimierten Drüsenanteile, wie wir nachgewiesen haben, ein Zuviel von Jod aufnehmen und binden können und Disposition zu Hyperthyreoidismus eintritt, oder auch bei intensivem Jodgebrauch degenerieren können und dadurch Hypothyreose entstehen kann. Es sind dies namentlich die Strumen mit vereinzelten größeren Knoten, z. B. Adenomknoten, Cysten, Kautschukknoten. In diesen vereinzelten Knoten tritt besonders rasch sekundäre Degeneration ein. Sie sind durch die interne Therapie überhaupt sehr wenig zu beeinflussen. Gerade in diesen Fällen lassen sich Laien und Ärzte stets wieder zu massiven Dosen Jod verleiten, deshalb sehen wir gerade bei solchen Strumen vorzugsweise die Jodbasedowfälle. Es ist daher das einzig Richtige, solche Knoten operativ zu entfernen, allerdings nur unter der Bedingung, daß die nicht kropfigen Drüsenteile nicht nur nicht entfernt, sondern auch nicht geschädigt werden.

Läßt sich nachweisen, daß neben den Strumaknoten das diffuse Drüsengewebe stark degeneriert oder atrophisch ist, was sich z. B. durch feste Konsistenz äußert, namentlich aber klinisch aus vorhandenen Symptomen von Hypothyreose zu schließen ist, so muß, wie bei denjenigen Strumen, wo die gesamte Drüse knotig strumös ist, die chirurgische Therapie mit der internen kombiniert werden. Sowohl vor der Operation, zur Verminderung der Vascularisation, als namentlich nachher zur Verbesserung der Funktion. Besonders wenn die ganze Drüse kropfig ist und nur strumöses Gewebe bei der Operation belassen werden kann, soll post operationem, nach den oben gegebenen Indikationen, intern behandelt werden. Bei dem jetzigen Stand der medizinischen Wissenschaft resp. bei unseren vorgeschritteneren Kenntnissen, sollte man endlich einmal die lächerlichen Gegensätze und Oppositionen zwischen Chirurgen und Internen, die das Spezialisten-

tum noch viel verschärft hat, aufgeben, denn sie schaden dem Wohle der Kranken.

Es erübrigt hier noch, die äußere Applikation von Jod bei Strumen zu besprechen. Dieselbe ist außerordentlich verbreitet in Ländern mit Kropfendemie und wird meist ohne ärztliche Verordnung angewendet. Es ist vor allem vorauszuschicken, daß die Resorption von Jod durch die Haut gegenüber der Resorption vom Magen-Darm-Kanal aus eine bedeutend geringere ist, daß man also bei Anwendung gleicher Dosen durch die Haut eine geringere Resorption erzielt als per os. Es dürfte darauf lediglich beruhen, daß Jodismus- und Thyreoidismuserscheinungen bei äußerer Applikation viel seltener sind als bei innerlicher Darreichung von Jod. In zweiter Linie kommt es sehr auf die Form und Art der äußeren Applikation an: ob Jod in Salben, in wässerigen oder alkoholischen Lösungen appliziert wird, ob es nur aufgelegt in Form von Kompressen, ob es leicht oder mit Kraft resp. Massage eingerieben wird. Es ist vor allem darauf hinzuweisen, daß hier, neben der Wirkung des in die Schilddrüse resp. Struma resorbierten Jods, die Wirkung der durch die Applikation bedingten Hyperämie in Betracht kommt. Sowohl die Applikation von Jodtinktur als die Massage, namentlich mit jodhaltigen Spirituosen, hat eine Wirkung nicht nur auf die Gefäße der Haut, sondern auch der tieferen Gewebe und der Struma selbst. Darauf beruht die hie und da gemachte Beobachtung, daß eine Struma, welche auf innere Behandlung nicht reagierte, auf Einreibung von Jod doch sich verkleinert. Auf der andern Seite bedingt gerade die kräftige und fortgesetzte äußere Applikation von Jod nicht nur eine Schädigung der Haut, sondern auch der tieferen Gewebe und der Struma analog einer Entzündung. Sie hat eine Verwachsung der Struma mit ihrer Umgebung wie nach Strumitis zur Folge. Dies ist nicht nur eine schwere Komplikation für eine eventuelle spätere operative Entfernung der Struma, sondern es kann dadurch die Funktion des Schilddrüsen- resp. des Strumagewebes dauernd geschädigt werden. Wir haben im vorhergehenden von der äußerlichen Applikation des Jods bei der Struma nichts gesagt, u. zw. wesentlich deshalb, weil eine genaue Dosierung des zur Resorption gelangenden Jods nicht möglich ist. Es unterliegt keinem Zweifel, daß unter den oben gegebenen Indikationen zur Jodbehandlung des Kropfes, statt der innerlichen Darreichung, auch eine äußerliche Applikation stattfinden kann, u. zw. von gleicher Dauer und in der gleichen Wiederholung wie bei der Medikation per os. Nur sind die Dosen hier doppelt so groß zu nehmen als bei der internen Zufuhr. Aus den oben genannten Gründen empfehlen wir eine äußere Kropfbehandlung niemals.

Von einer Injektion von Jod in irgendeiner Form zur Beseitigung der Strumen ist durchaus abzusehen als von einer unrationellen und gefährlichen Behandlung.

Endlich ist hier noch die Strahlentherapie des Kropfes zu erwähnen. Noch von gar keiner Seite, nicht einmal von spezialistisch radiologischer, ist über ein günstiges Resultat bei einer genügenden Anzahl von Fällen

berichtet worden. Unsere gegenwärtigen Anschauungen der Wirkung der Strahlen, speziell der Röntgen- und Radiumstrahlung, widersprechen einer Anwendung derselben auf beginnende Strumen. Eine Anwendung in späteren Stadien bringt keine genügende Rückbildung und erschwert die nachherige Operation in einer Weise, daß wir sie nicht für erlaubt halten.

Ob in praxi, für die prophylaktische Kropfbehandlung die Sterilisation des Trinkwassers durch ultraviolette Strahlen nach *Stiner* und *Kolle,* dem Kochen des Trinkwassers überlegen ist, werden fernere Untersuchungen zeigen müssen.

Schließlich ist noch die Therapie des Kropfes nach *Mac Carrison* und *Messerli* zu erwähnen, die einerseits in der innerlichen Darreichung hoher Dosen von Thymol, Benzonaphthol, Salol, Kreosot, anderseits von Vaccine oder Antitoxine, hergestellt mit der Darmbakterienflora Kropfkranker, beruht. Aus der Besprechung der Ätiologie geht hervor, in welcher Weise wir uns die Wirkung dieser Therapie vorzustellen haben. Daß, bei gehäuften endemischen oder epidemischen Vorkommen von Struma, eine solche Behandlung angezeigt sein kann, unterliegt keinem Zweifel. Wir erinnern auch an die Strumabildung bei der *Chagas*schen Krankheit und verweisen auf das bei der Ätiologie Gesagte.

Zusammenfassend ist für die Strumatherapie das folgende stets im Gedächtnis zu behalten:

Die Therapie kann viel ausrichten, wenn sie früh eingreift. Die prophylaktische Behandlung ist zweifelsohne die beste. Bei den zwei Mitteln, die uns für die Kropftherapie zur Verfügung stehen, muß in Erinnerung behalten werden:

1. Für die Schilddrüsenorganpräparate: daß die fortgesetzte Einverleibung von solchen Präparaten schädlich sein muß, da physiologisch die Schilddrüse ihr Material speichert und nur nach Bedürfnis abgibt.

2. Für das Jod: daß dasselbe in der Schilddrüse und Struma gespeichert werden kann und daß, wenn diese Speicherung über das Normale hinausgeht, Bedingungen zu funktionellen Störungen geschaffen werden; falls sie das nicht kann, das Plus von zugeführtem Jod das Schilddrüsengewebe selbst schädigt.

3. Es sollen keine Jod- oder Organpräparate angewendet werden, deren Zusammensetzung, vorzüglich deren Jodgehalt, dem Arzte nicht bekannt ist.

Die Anschauung, daß die Struma in das Kapitel der Tumoren gehört und rein als Geschwulst behandelt werden soll, ist zu verlassen. Die Struma ist nicht mehr nur als lokale Erkrankung aufzufassen. Ihre Beziehung zum Allgemeinbefinden des Kropfträgers ist in jedem Falle zu berücksichtigen. Auch auf das Verhalten der übrigen endokrinen Drüsen, namentlich der der Schilddrüse phylogenetisch am nächsten stehenden, ist bei den Kropfkranken zu achten. Allerdings wissen wir über spezielle Beziehungen derselben zur Kropfkrankheit noch nichts.

XI. Entzündliche Erkrankungen der Schilddrüse und des Kropfes: Thyreoiditis, Strumitis.

Sie sind einzuteilen in akute und chronische Formen.

A. Die akute Entzündung.

Die **akute Entzündung** ist weit häufiger in der kropfigen Schilddrüse als in der normalen.

Klinisch tritt eine akute Thyreoiditis eigentlich sehr selten in Erscheinung. *Th. Kocher* hat in seiner 45jährigen, sich über mehr als 8000 Fälle von Schilddrüsenerkrankungen erstreckenden Praxis nicht einen einzigen Fall gesehen. Es lohnt sich also kaum, ein klinisches Krankheitsbild aufzustellen. Es ist jedoch zweifellos und von *de Quervain* anatomisch nachgewiesen worden, daß es eine akute Thyreoiditis gibt; sie ist eine Teilerscheinung von akuten Infektionskrankheiten: Typhus, Scharlach, Influenza, Gelenkrheumatismus, Malaria, Pneumonie, Osteomyelitis. Sie tritt aber klinisch meist nur in Erscheinung, wenn man auf Druckempfindlichkeit der Schilddrüse extra fahndet. Sie klingt sehr rasch von selbst wieder ab. Ob es sich in diesen Fällen wirklich um eine akute Thyreoiditis handelt, ist nicht nachgewiesen. Auf dem Sektionstisch wird gelegentlich bei multiplen Metastasen akuter Infektionen auch in der Schilddrüse Entzündung und Abscedierung gefunden, aber selten (s. Tafel XXXI, Fig. 1). In den wenigen, zur anatomischen Untersuchung gekommenen Fällen war doch fast ausnahmslos Strumabildung vorhanden. Die Diagnose konnte aus den vorhandenen gelapptkernigen Leukocyten gestellt werden. Bakterien wurden meist nicht nachgewiesen. Weitaus die Mehrzahl der Fälle gehört in das Gebiet der chronischen Thyreoiditis resp. Strumitis. Interessant sind die, auch bei der akuten Entzündung, von *de Quervain* beschriebenen parenchymatösen Veränderungen: Epithelwucherung mit Desquamation und Kolloidverflüssigung und Kolloidschwund. Wenn wir auch das klinische Bild der akuten Thyreoiditis als praktisch nicht von wesentlicher Bedeutung erachten, so ist die Kenntnis namentlich der anatomischen Veränderungen bei akuten Entzündungen und Intoxikationen von großer Bedeutung wegen der Folgen, die eine solche auf die spätere Funktion der Schilddrüse haben kann (vgl. chronische Thyreoiditis).

Strumitis acuta.

Weit häufiger als die normale Schilddrüse ist die Struma zu metastatischer Entzündung geneigt (*Kocher, Tavel*) und hier wiederum vielmehr die Knotenstruma als die diffuse Struma. Bei den Knotenstrumen sind es hauptsächlich die degenerierten Knoten und besonders vereinzelte größere degenerierte Knoten, welche zur Entzündung neigen.

Wir müssen im ganzen sagen, daß die Schilddrüse im Vergleich zu anderen Organen auffällig wenig zu Entzündung neigt und ebenso die Struma diffusa et nodosa colloides. Daß die außerordentliche Vascularisation wohl zum Teil schuld daran ist, ist sicher. Wir glauben aber, daß auch der Jodgehalt der

normalen Drüse und gerade der Kolloidkröpfe hier von Bedeutung ist. Wir verweisen auch auf die experimentellen Nachweise, 1. daß schilddrüsenlose Tiere überhaupt leichter an Infektionen erkranken als normale, 2. daß durch Schilddrüsenfütterung Infektionen hintangehalten oder weniger virulent gemacht werden können, 3. daß endlich bei kolloidreicher Drüse, im Gegensatz zur kolloidarmen, die Reaktion der Drüse selbst auf künstliche Infektion null oder sehr gering ist.

Die Ursache der akuten Strumitis bilden weniger allgemeine Infektionskrankheiten als umschriebene Entzündungen. Es sind vor allem Streptokokken, Staphylokokken, Kolibacillen und Pneumokokken, welche zu metastatischer Strumitis Anlaß geben, also Angina, Laryngitis, Bronchitis, Furunculose, Erysipel, Osteomyelitis, Pneumonie, Enteritis. Daneben wird aber die akute Entzündung der Struma auch beobachtet nach akutem Rheumatismus, Malaria, Typhus, Diphtherie, Influenza, Orchitis und Parotitis, Pyämie, Puerperalfieber.

In der Struma diffusa kommt es zur Leukocyteninfiltration, zur Wucherung und Desquamation des Epithels, das zu grunde geht, und zu Kolloidschwund und bindegewebiger Entartung. Aber auch hier, wie bei der Thyreoiditis, treten die Entzündungssymptome häufig gar nicht in klinische Erscheinung. In der Struma nodosa kommt es bei Degeneration der Knoten, namentlich durch Blutungen, welche den Bakterien einen überaus günstigen Boden darbieten (*Kocher*), zu rascher Entwicklung der Entzündung und früher eitriger Einschmelzung und ihren Folgen; hier treten die Entzündungssymptome früh und stark in die Erscheinung.

Die Symptome der akuten Entzündung der Struma unterscheiden sich nicht von denen anderer Entzündungen.

Im Vordergrund steht die spontane Schmerzhaftigkeit, welche sich zuerst nur beim Schlucken, dann konstant geltend macht. Letzeres, wenn durch die Infiltration und Exsudation die Kropfkapsel stark gespannt wird. Geht die Entzündung als Peristrumitis über die Kapsel hinaus, so können durch Beteiligung namentlich der Nervi occipitales, auricularis magnus, supraclaviculares ausstrahlende Schmerzen in diesen Gebieten entstehen. Ferner Reiz- und Lähmungserscheinungen des Nervus sympathicus und der Nervi laryngei.

Die Struma wird auf Druck empfindlich. Sie ist fester anzufühlen, weniger beweglich, bewegt sich beim Schlucken weniger auf und ab. Praktisch wichtig sind die fast stets begleitenden Entzündungen der Schleimhäute von Trachea und Larynx.

Ist eine Peristrumitis vorhanden, so ist eine Infiltration der umgebenden Weichteile zu konstatieren und, wenn diese oberflächlich wird, die Erscheinungen der Entzündung an der Haut. Bei eitriger Einschmelzung kann der Absceß nachgewiesen werden, aber infolge der Peristrumitis und der gerade bei degenerierten Kropfknoten vorhandenen derben Kapsel nicht so leicht, wie man glauben sollte.

Ganz wesentlich für die Diagnose Strumitis sind die begleitenden Allgemeinerscheinungen. Gerade auch deshalb, weil die bisher

genannten Symptome zum Teil auch bei akuter Blutung in eine Struma und bei rasch sich entwickelnder, maligner Struma vorhanden sein können.

Fieber oder Fieberregungen, Fröste, allgemeine Mattigkeit, Appetitlosigkeit sind Symptome allgemeiner Natur, die zwar momentan, aber während des ganzen Verlaufes doch niemals fehlen. Sehr wichtig ist die Blutuntersuchung zur Unterscheidung zwischen Blutung oder maligner Struma und Entzündung.

Verlauf und Prognose. Der Verlauf der Strumitis diffusa ist meist ein gutartiger, Abscedierung kommt selten vor, bei Strumitis circumscripta in einem Knoten ist sie das Gewöhnlichere. Nur in vernachlässigten Fällen kommt es zu schweren Halsphlegmonen und Perforationen in die Nachbarorgane, hauptsächlich Trachea und Oesophagus.

Durch antiphlogistische Behandlung oder nach Eröffnung des Abscesses geht die Entzündung meist ohneweiters ganz zurück. Nicht so selten bei alten degenerierten, vornehmlich verkalkten Knoten kommt es nach Eiterung zu chronischer Fistelbildung, die nur durch Excision der Struma geheilt werden kann. Hierhin gehört zum Teil die von *Reclus* beschriebene Holzphlegmone der Struma. Nach Ablauf der Strumitis geht auch die Peristrumitis und mit ihr alle Symptome zurück. Sympathicus- und Recurrensparalysen stellen sich jedoch meist nicht mehr her.

Die Folgezustände der akuten Entzündungen in der Struma selbst sind von ganz wesentlicher Bedeutung, hauptsächlich für die Funktion. Diese Folgezustände sind von viel größerer Wichtigkeit bei den diffusen Strumen als bei den Knotenstrumen, bei denen die Entzündung meist degeneriertes, schon nicht mehr oder nur wenig funktionierendes Gewebe betrifft.

So wenig wir der akuten Thyreoiditis oder besser Strumitis diffusa im floriden Stadium klinische Bedeutung beimessen, so viel Wichtigkeit können ihre Folgezustände in der Drüse in klinischer, d. h. funktioneller Beziehung haben. Durch die Feststellung der parenchymatösen Veränderungen in der Schilddrüse durch Infektionen, Intoxikationen etc. (*de Quervain*) ist für die Pathogenese verschiedener Schilddrüsenveränderungen eine anatomische Grundlage geschaffen worden. Diese Folgen der akuten Strumitis werden unter dem Kollektivnamen der chronischen Strumitis zusammengefaßt (s. dort).

Die Behandlung der akuten Thyreoiditis und Strumitis ist diejenige der akuten Entzündung überhaupt. Hingegen muß sie, wenn die Ätiologie resp. der Entzündungserreger festgestellt ist, bestimmten Indikationen folgen. Handelt es sich um Eiterung, so ist die Therapie eine chirurgische.

B. Die chronische Entzündung.

Wir haben sie einzuteilen in specifische Formen und in nichtspecifische.

1. Nichtspezifische chronische Entzündung.

Unter diesem Titel sind eine ganze Reihe von Fällen zusammenzufassen, deren Zugehörigkeit zur Entzündung im eigentlichen Sinn des Wortes keines-

wegs erwiesen ist. Wir finden auch in der Literatur die einschlägigen Fälle teilweise vom klinischen, teilweise vom ätiologischen, teilweise vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus studiert, beschrieben und eingeteilt.

Das Resumé aller einschlägigen Arbeiten ist das, daß man angesichts der vollständigen Unkenntnis der Ätiologie, angesichts gewisser, aber keineswegs konstanter histologischer Befunde annimmt, daß es sich um einen entzündlichen Prozeß handelt.

Pathologische Anatomie.

In weitaus der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei diesen Erkrankungen um Struma diffusa. Hingegen kommt die Veränderung auch bei Struma nodosa vor, allerdings vorzugsweise in dem die Knoten umgebenden Gewebe. In einer Mehrzahl von Fällen kann ganz gut histologisch nachgewiesen werden, daß es sich vorher um gewöhnliche diffuse Strumabildung gehandelt hat. Sehr wichtig ist der Befund, daß es sich in den meisten Fällen um beiderseitige Erkrankung, d. h. Befallensein der ganzen Schilddrüse resp. Struma handelt. Dazu muß jedoch bemerkt werden, daß die verschiedenen Teile, namentlich die Lappen, in verschiedenem Grade ergriffen sein können. Wir unterscheiden anatomisch interstitielle und parenchymatöse Veränderungen und solche an den Gefäßen.

A. Interstitielle Veränderungen.

Im Vordergrund steht diejenige des Stromas. Sie besteht 1. in einer Vermehrung des Bindegewebes, wobei alle Stadien von der Bildung jungen Granulationsgewebes, bis zum Übergang in junges Bindegewebe und bis zum kernarmen Bindegewebe gefunden werden. Das Bindegewebe findet sich in langen Bündeln aus Spindelzellen mit länglichen Kernen, oft schwer von Sarkom zu unterscheiden, meist aber doch sehr kernarm. In mehreren Fällen fand sich das Bindegewebe über die Schilddrüsenkapsel hinaus ins umliegende Gewebe gewachsen. 2. Rundzellinfiltration des Stromas: perivasculär und von den Gefäßen unabhängig, bestehend aus spärlichen, gelapptkernigen Leukocyten, meist Lymphocyten, eosinophilen Zellen, Plasmazellen und Riesenzellen. 3. Neben dieser unregelmäßigen, einzeln oder zu ungeordneten Haufen vereinigten Rundzellinfiltration findet sich Bildung resp. Vermehrung von Lymphfollikeln mit Keimcentren. Die Follikel von sehr verschiedener Größe und Form mit Bildung von Keimcentren. Die Keimcentren enthalten specifische Zellen mit Kernen von verschiedener Form, große und kleine Lymphocyten, Reticulumzellen, Plasmazellen und Capillaren, an einer Endothelschicht zu erkennen. In den Keimcentren finden sich mehr oder weniger zahlreiche Mitosen. Die Randzone der Lymphfollikel besteht aus reticulärem Bindegewebe und Lymphocyten sowie Keimcentrumszellen und Capillaren.

Sowohl die unregelmäßige Rundzellinfiltration als die Lymphfollikel finden sich interstitiell und auch innerhalb der Läppchen, seltener innerhalb der Knoten. Selten sind Blutungen und Reste derselben im Stroma.

In einigen seltenen Fällen wiegen die eosinophilen Zellen in diesen Strumen vor, u. zw. auch herdweise vermischt mit Plasmazellen. In anderen Fällen wieder überwiegen die Plasmazellen. Diese Herde können tumorartig sich vergrößern (*O. Meyer*[111]) und zeigen dann histologisch das Bild des Granuloms oder Plasmoms. Gerade in diesen Fällen fanden sich keine typischen Riesenzellen, wodurch sich die Tumoren vom Granulom der Lymphdrüsen z. B. unterscheiden. In einem dieser Fälle wurde auch die *Fränkel-Much*sche antiformfeste, granuläre Form des Tuberkelvirus, die beim Lymphdrüsengranulom sich findet, gesucht, aber nicht gefunden, ebenso war der Tierversuch negativ.

B. Parenchymatöse Veränderungen.

Dieselben sind sehr verschieden. Es sind Fälle beschrieben, in denen keine Veränderungen des Parenchyms gefunden wurden. Es ist jedoch sehr schwierig, z. B. über die Quantität des Parenchyms in diesen Präparaten zu urteilen. In einer Mehrzahl von Fällen ist die Quantität des Parenchyms relativ oder auch absolut vermindert. Nur in einem Falle *Tailhefers*[104] soll überhaupt kein Parenchym mehr vorhanden gewesen sein. Vielfach fehlt die regelmäßige Läppchenzeichnung, namentlich bei stärkerer Bindegewebswucherung. Vielfach findet die letztere auch in die Läppchen hinein statt, so daß die ganze Struktur verloren geht. Bei stärkerer Bindegewebswucherung sind vielfach atrophische Erscheinungen im Parenchym vorhanden, namentlich bei intralobulärer Bindegewebswucherung. Es findet sich kein Kolloid, die Bläschenanordnung ist undeutlich, es finden sich ungeordnete Zellmassen, die Zellen oft von unregelmäßiger Form, klein, unscharf begrenzt, die Kerne klein, dunkel (atrophische Bläschen und Zellen). Dieser Befund ist jedoch keineswegs konstant; es finden sich auch Fälle mit ziemlich normalen Bläschen und Zellen und Kolloid, vielfach allerdings komprimiert; dies sind die seltensten Fälle. Häufiger finden sich alle Übergänge von kolloidhaltigen Bläschen mit plattem Epithel zu Bläschen mit flüssigem Inhalt, mit hohen Cylinderzellen und auch Fältelungen des Epithelbelags. Sehr häufig finden sich unregelmäßige Epithelwucherungen mit Desquamation und Veränderung der Zellen und Kerne, mit flüssigem oder keinem Bläscheninhalt. Allen Fällen gemeinsam ist nur das eine, daß überall sich auch intralobulär mehr oder weniger Rundzellen, am häufigsten Lymphocyten, dann Plasmazellen, gelapptkernige und eosinophile Zellen finden. Vielfach ist auch die Wand der Bläschen von diesen Zellen durchsetzt, hie und da füllen sie auch das Innere der Bläschen aus. Seltener finden sich diese Zellen überall gleichmäßig im Parenchym zerstreut. Meist sind sie herdförmig vereinigt, die Herde von sehr verschiedener Form. Sehr häufig sind es Lymphfollikel mit schönen Keimcentren. In den Knoten finden wir sehr verschiedenen Bau, der sich von gewöhnlichen Strumen nicht unterscheidet. Die Rundzellinfiltration und namentlich die Lymphfollikelbildung findet sich auch in den Knoten, aber seltener, dagegen finden sie sich besonders reichlich um die Knoten herum in dem komprimierten Parenchym.

Die interstitiellen und parenchymatösen Veränderungen verhalten sich nun sehr verschieden in den verschiedenen Fällen: Es gibt solche mit fast ausschließlicher Bindegewebsneubildung, solche mit weit vorwiegender Lymphfollikelbildung, solche mit vorwiegenden Parenchymveränderungen und Mischfälle. Allen gemeinsam ist nur das eine, daß in keinem Falle, der genau untersucht wurde, wenigstens umschriebene Rundzellinfiltration fehlte.

C. Die Veränderungen an den Gefäßen.

In der Mehrzahl der Fälle sind solche nicht nachgewiesen worden. Mehrfach wurden Intimaverdickungen an den kleinen Arterien gefunden, hie und da bindegewebige Verdickung der Gefäßwand, einmal endotheliale Wucherungen. Das Verhalten der Gefäße im allgemeinen ist ein verschiedenes. In den Fällen mit starker Bindegewebswucherung sind die zuführenden Arterien eher klein zur Größe der Struma, ebenso die großen abführenden Venen. Die Venen auf der Geschwulst dagegen ziemlich zahlreich. In diesen Fällen sind die äußere Kropfkapsel und auch die umgebenden Gewebe verwachsen. Bei der Lösung tritt lebhafte Blutung aus kleinen Gefäßen ein. Bei den Fällen mit reichlicher Lymphfollikelbildung sind dieselben Verhältnisse, aber in geringerem Maße. Bei vorwiegend parenchymatösen Veränderungen sind dagegen die Gefäße erweitert, die Verwachsung nur mit der äußeren Kropfkapsel stark, diese sehr blutreich. Es ist endlich ganz besonders hervorzuheben, daß in einigen Fällen, besonders der fibrösen Form, eine ganz ungewöhnliche Brüchigkeit der Arterien konstatiert wurde (*Kocher*).

Von besonderer Wichtigkeit ist die Beteiligung der umgebenden Gewebe, in denen es auch zu Rundzellinfiltrationen, u. zw. mit den verschiedenen Rundzellen, kommt, zur Bildung von Granulationsgewebe, von Bindegewebe und auch von Lymphfollikeln (*Kocher*), Endarteriitis und Perivasculitis (*Tomaselli*). In der Pathologie stehen diesen Veränderungen der sog. chronischen Thyreoiditis und Strumitis weitaus am nächsten die, als entzündliche Tumoren der Speicheldrüsen, beschriebenen Krankheiten (*Thaysen*).

Endlich ist sehr erwähnenswert, daß in einigen Fällen, die im übrigen genau die eben genannten Veränderungen zeigten, an umschriebenen Stellen *Langhans*sche Riesenzellen und auch typische Epitheloidtuberkel gefunden wurden.

Klinik der chronischen Strumitis.

Klinisch sind bisher nur 2 extreme Formen der oben genannten pathologisch-anatomischen Schilddrüsenveränderungen beschrieben worden.

A. 1896 hat *Riedel* am deutschen Chirurgenkongreß den ersten Fall klinisch beschrieben. Anatomisch handelte es sich um eine Struma mit sehr starker Bindegewebsentwicklung und Rundzellinfiltration, mit Beteiligung der Umgebung. Seither sind schon eine erhebliche Zahl ähnlicher Fälle publiziert worden unter folgenden Namen: Eisenharte Struma, *Riedel*sche Struma,

chronische Entzündung der Schilddrüse, Holzstrumitis, Inflammation primitive chronique cancériforme, Thyroidite ligneuse, eisenharte Strumitis, dégènerescence fibreuse, dégènerescence scléreuse du corps thyroïde, von folgenden Autoren: *Cordua*[92], *Tailhefer*, *Ricard*, *Carle*, *Courmont* und *Chalier*, *Viannay*, *Walther*[93], *Jeannel*, *Simon*[94], *Silatschek*[106], *Spannaus*[107], *Delore* und *Alamartine*[95], *Tomaselli*, *Tixier* und *Savy*.

Weitaus die Mehrzahl der Fälle wurde klinisch nicht als solche diagnostiziert, sondern fast ausnahmslos als Struma maligna. Häufig wurde auch pathologisch-anatomisch die Diagnose nicht gemacht, sondern erst aus dem späteren Verlauf.

Symptome: 1. Als wichtigstes Symptom wird die Konsistenz schon von *Riedel*[103] angegeben. Die Struma ist fest bis hart, ja „eisenhart". Die Oberfläche ist unregelmäßig, wenn es sich um eine Knotenstruma handelt, bei einer diffusen Struma ziemlich regelmäßig. Dagegen sind Unterschiede in der Konsistenz der chronischen Strumitis sowohl bei Knoten als auch bei diffusen Strumen nachweislich, jedoch nicht bedeutende, sondern nur verschiedene Grade von Derbheit oder Härte. Von ganz besonderer Wichtigkeit scheint es uns, was auch *Delore* und *Alamartine* hervorheben, daß fast immer beide Seiten betroffen sind (nur im Falle von *Meyer* war die Veränderung auf einen Schilddrüsenlappen beschränkt). Es ist dies vor allem bei der Struma diffusa der Fall, aber auch bei der nodosa. Selten sind beide Lappen ziemlich gleich groß, gewöhnlich ist aber der größere Lappen stärker betroffen. Bei der Struma nodosa kann ein Lappen ziemlich normal sein, er ist jedoch des öfteren auch empfindlich auf Druck und etwas fester als normal, wenn auch lange nicht so fest wie der strumöse Lappen. *Delore* hebt deshalb mit Recht hervor, daß der Prozeß, wenn eine Struma vorhanden ist, sich stärker ausprägt. Es können aber auch kleine diffuse Strumen Sitz der chronischen Entzündung sein.

2. Ist die Struma weniger beweglich als eine gewöhnliche Struma, u. zw. allseitig weniger beweglich. In vorgeschrittenen Fällen ist sie ganz unbeweglich.

3. Die Schmerzhaftigkeit und Druckempfindlichkeit ist verschieden. Es sind spontan schmerzhafte Fälle und auch ganz unempfindliche beschrieben worden. In vorgeschrittenen Fällen können, durch die Beteiligung der Umgebung, ausstrahlende Schmerzen auftreten, wie bei der akuten Peristrumitis, jedoch ist dies keineswegs das Gewöhnliche. Es gibt vorgeschrittene Fälle ohne die geringsten spontanen Schmerzen.

4. Als sehr häufiges und wichtiges Symptom ist die Tracheostenose zu nennen, die sehr hochgradig werden kann, mit starkem Stridor. Sie entspricht nicht der Größe und ist auch meist nicht durch eine besondere Lage der Struma zu erklären, sondern dadurch, daß die Trachea infolge der Verwachsung und auch der Beiderseitigkeit der Affektion nicht ausweichen kann. Dazu kommen die begleitenden Entzündungen der Schleimhäute der Trachea und des Larynx.

Die weiteren Symptome sind inkonstant:

Selten sind die Nervi laryngei in Mitleidenschaft gezogen. In keinem Falle werden Erscheinungen von Sympathicusparalyse erwähnt.

Auffällig ist auch, daß vasculäre Erscheinungen, Stauung etc. nur eintreten, wenn die Lage des Tumors eine tiefe ist. Geschwollene Lymphdrüsen sind zwar vorhanden (*Kocher*), aber fast niemals palpabel. Auffällig ist auch, daß Schluckbeschwerden selten sind, im Gegensatz zur akuten Strumitis.

Die Beteiligung der umgebenden Gewebe läßt sich meist klinisch nicht nachweisen und ist nur aus der Unbeweglichkeit der Struma, namentlich aus der fehlenden oder geringen Hebung der Struma und des Larynx beim Schlucken, ferner daraus, daß die Carotis nicht am äußeren, hinteren Umfang der Struma fühlbar ist, zu diagnostizieren.

B. 1912 wurden von *Hashimoto* 4 Fälle unter dem Namen Struma lymphomatosa beschrieben, bei denen, wie schon der vorgeschlagene Name sagt, die Bildung von Lymphfollikeln im Vordergrund steht. Wie schon oben bemerkt, ist sie in den 4 Fällen verschieden hochgradig und in sehr verschiedenem Grade kombiniert mit Bindegewebsentwicklung, also wie die *Riedel*schen Fälle. In allen Fällen war Rundzellinfiltration vorhanden, wesentlich perivasculär. Klinisch beschreibt *Hashimoto* die Fälle folgendermaßen: Zufällig werden Schilddrüsenvergrößerungen von sehr verschiedener Dimension bemerkt, die nicht rasches Wachstum zeigen. Absolut keine Beschwerden. Nur in einem Falle leichte Heiserkeit mit mangelhaftem Schluß der Stimmbänder. Niemals Kompressionserscheinungen der Trachea. Die Struma hat eine sehr derbe bis feste Konsistenz, ist aber relativ gut beweglich, nicht druckempfindlich. Die Strumaträger waren sonst ganz gesund. Keine Symptome von veränderter Schilddrüsenfunktion. In einem Falle wurden aber doch sog. Ödeme durch Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten beseitigt. Nur in einem Falle wurde das Blut untersucht und nach *Hashimato* keine nennenswerte Veränderung gefunden, es fand sich aber eine deutliche Lymphocytose.

Es ist nun zweifellos, daß wir neben diesen genannten, klinisch beschriebenen zwei Formen von chronischer Strumitis, welche ausgesprochenere Stadien darstellen, eine durchaus nicht geringe Anzahl leichterer Fälle von chronischer Strumitis resp. Thyreoiditis beobachten können. Über das Pathologisch-Anatomische s. u.

Es gibt zunächst funktionelle Erkrankungen der Schilddrüse, bei denen wir histologisch der Entzündung ähnliche, hie und da auch wirkliche Entzündungsbefunde erheben. Es gehören hierhin eine Anzahl von den Fällen, die wir bei der funktionellen Symptomatologie beschrieben haben, z. B. finden sich solche histologische Befunde in Spätstadien der funktionellen Erkrankungen. Wir haben diese Fälle zuerst beschrieben. Charakteristisch ist, daß wir in diesen Fällen immer parenchymatöse Veränderungen finden, die der Funktionsstörung entsprechen. Die Diagnose der Art der Struma stützt sich auf die Konsistenz und Druckempfindlichkeit der Struma. Anamnestisch können stattgehabte Infektionen, meist gewöhnlicher Natur, aber wiederholt, nach-

gewiesen werden. Hartnäckige Jod- und Thyreoidinbehandlung ist zu berücksichtigen. Über das Nähere s. in den betreffenden Kapiteln.

Außer diesen Fällen mit funktioneller Erkrankung, die wir bei Basedow ziemlich häufig beobachtet und beschrieben haben, haben wir in der chirurgischen Klinik und Privatklinik von Professor *Kocher* in Bern 12 Fälle mit dem ausgesprochenen Bilde der chronischen Strumitis resp. Thyreoiditis beobachtet. Wir können dieselben mit den bisher in der Literatur beschriebenen Fällen chronischer Thyreoiditis folgendermaßen einteilen:

1. Fälle, weche kaum vergrößerte Schilddrüsen und Strumen betreffen, vorzüglich diffuse, aber auch knotige Strumen, bei denen das Parenchym noch ausgedehnt erhalten ist, bei denen diffuse histologische Veränderungen vorhanden sind, sowohl interstitiell als parenchymatös. Es findet sich mäßige Vermehrung des Bindegewebes, ausgedehnte Rundzellinfiltration, u. zw. weitaus am reichlichsten und häufigsten von Lymphocyten, dann von Plasmazellen, dann von eosinophilen, spärlich von neutrophilen Zellen. Im Parenchym findet sich fast ausnahmslos, aber in sehr verschiedener Ausdehnung, Wucherung und Desquamation der Epithelzellen. Lymphfollikel finden sich in verschiedener Menge. Diese Strumen finden sich auch, ja vorzugsweise, bei jüngeren Individuen. Die Konsistenz ist eine festere als bei normalen Drüsen und gewöhnlichen Strumen. Häufig bieten nur umschriebene Teile der Struma eine festere Konsistenz dar. Öfter, aber nicht immer, sind diese Partien oder die ganze Struma druckempfindlich. Diese Strumen zeigen eine etwas geringere Beweglichkeit. Häufig sind geschwollene Lymphdrüsen vorhanden. Funktionelle Schilddrüsenstörungen sind oft, aber keineswegs in allen Fällen vorhanden. In diese Gruppe gehören 6 unserer Fälle.

2. Fälle, bei denen das Parenchym in den Hintergrund tritt oder nur spärlich vorhanden ist, bei denen das gewucherte Bindegewebe, die Rundzellhaufen und Lymphfollikel die Hauptmasse der Struma bilden (s. Tafel XXXI, Fig. 2).

A. Fälle, bei denen das gewucherte Bindegewebe die Hauptmasse der Struma bildet oder wenigstens bedeutend überwiegt. Hierhin gehört die Mehrzahl der bisher unter dem Namen der chronischen Strumitis beschriebenen Fälle, vor allem die *Riedel*schen Fälle. Ihrem, oben gegebenen, klinischen Bilde haben wir nichts beizufügen. Die Hauptcharacteristica sind die „eisenharte“ Konsistenz, das Übergreifen auf die Umgebung, die bedeutend beschränkte Beweglichkeit. Die häufigen Erscheinungen von seiten der umgebenden Organe: Trachea, Oesophagus, Nerven. Sie betreffen diffuse und knotige Strumen, sind fast immer beiderseitig, aber meist einseitig viel ausgesprochener.

B. Fälle, bei denen die Lymphocyteninfiltration und namentlich die Lymphfollikelbildung im Vordergrund ist. Hierhin gehört der Fall 1 der von *Hashimoto* beschriebenen und einer unserer Fälle. Beides diffuse beiderseitige Strumen, bei einem weiblichen und männlichen 60- und 61jährigen Patienten. Klinisch entwickeln sich diese Strumen fast unbemerkt, wachsen langsam, fallen

dann aber auf durch ihre feste Konsistenz. Beschwerden sind keine vorhanden. In unserem Falle fand sich im Blute eine leichte Lymphocytose von 2500 und einige Myelocyten.

C. Fälle, bei denen die Plasmazellenbildung im Vordergrund ist, welche sich in Form von knotenartigen Haufen finden und das Bild beherrschen. Hierhin gehören 2 unserer Fälle mit diffusen beiderseitigen Strumen, die eine von sehr bedeutender Größe, bei Frauen von 64 und 50 Jahren. Langsames, in einem Falle seit einem Jahre stärkeres Wachstum, von derber Konsistenz, wenig beweglich, nicht empfindlich. In dem Falle der großen Struma mit leichten Drucksymptomen auf die Trachea und die Venen.

D. Fälle, bei denen die eosinophilen Leukocyten im Vordergrund sind, die in Haufen verschieden große Knoten bilden. Hier ist der von *Oskar Meier* beschriebene Fall einzig dastehend. Einseitige, zum Teil intrathoracische Struma bei einer 25jährigen Frau mit diffusem Übergreifen auf die Nachbarschaft, von derber Konsistenz mit starker Kompression der Trachea.

E. Mischfälle, bei denen sowohl starke Bindegewebswucherung als Bildung von Rundzellen verschiedener Art sich findet. Diese Fälle sind genau genommen die häufigsten. Hierhin gehören die 3 übrigen Fälle von *Hashimoto,* 3 von unseren Fällen und einige der als *Riedel*sche Strumen beschriebenen. Klinisch verhalten sie sich gleich wie die letzteren, sind aber nicht ganz so hart, wenigstens nicht in toto und sind vielfach, wenigstens umschrieben druckempfindlich. Sie betreffen Individuen in verschiedenem Alter, diffuse und nodöse Strumen, meist beiderseitig, aber auch vorwiegend einseitig.

Ätiologie und Pathogenese.

Wie schon erwähnt, sind wir puncto Ätiologie der sog. chronischen Strumitis noch keineswegs orientiert.

Es ist zunächst zu untersuchen, welche Ursachen machen gleiche oder ähnliche histologische Veränderungen, wie sie in den untersuchten Fällen von Strumitis chronica gefunden wurden?

1. Zunächst ist zu erwähnen, daß im Alter bei normalen Schilddrüsen eine Vermehrung des Bindegewebes, namentlich des interlobulären Bindegewebes, eintritt und daß diese in Kropfgegenden stärker ist als in kropffreien und daß im Alter die Lamina elastica der Arterien bindegewebig verdickt ist.

2. Ist es klar, daß nach einer bakteriellen akuten Thyreoiditis resp. Strumitis allmählich eine bindegewebige Organisation eintreten kann. Die Rückbildung erfolgt oft sehr langsam, namentlich wenn die akute Entzündung keine schwere, virulente war. Sie kann, wie wir oben sahen, klinisch oft ganz unbemerkt verlaufen. Wir haben mehrere Fälle beobachtet, die histologisch eine solche Annahme zuließen, wo aber klinisch und anamnestisch nichts Sicheres vorhanden war.

3. Können Blutungen ins Strumagewebe bindegewebige Organisationen und entzündliche Reaktion zur Folge haben, die mehr oder weniger klinisch in Erscheinung treten.

4. Findet man, wie schon oben erwähnt, in Basedowstrumen interstitiell und aufs Läppchengewebe übergreifend dieselben Veränderungen, wie wir sie bei chronischen Entzündungen sehen. Nachdem schon mehrere Autoren dieselben beiläufig erwähnt hatten, haben wir zuerst auf die Häufigkeit und Ausdehnung der Rundzellanhäufungen und Lymphfollikelbildung in der Basedowstruma aufmerksam gemacht. Es findet sich auch perivasculäre Rundzellinfiltration fast nur von Lymphocyten, selten Plasmazellen, sehr selten gelapptkernigen Leukocyten. Die Vermehrung des Bindegewebes gehört nicht zur typischen Basedowstruma. Hingegen haben wir Strumen beschrieben, die in das Spätstadium des Basedow oder zu den abgelaufenen Fällen gehören, in denen sich relative und absolute Vermehrung des Bindegewebes, reichliche Bildung von Lymphfollikeln, Rundzellinfiltration und Atrophie des Parenchyms findet.

5. Nachdem einmal in der Basedowstruma das häufige Vorkommen von Lymphocytenherden und Follikeln nachgewiesen war, haben *Kappis*[100], *v. Werdt*[99], *Simmonds*[90] und *Hashimoto*[108] dieselben in sog. gewöhnlichen Strumen gesucht und in sehr wechselnder Häufigkeit gefunden. Einmal sind die Befunde vorzugsweise in Knotenstrumen, u. zw. namentlich in der Umgebung der Knoten, in dem die Knoten umgebenden, diffus-hyperplastischen oder namentlich komprimierten Gewebe gemacht worden. In diffusen Strumen muß man darnach suchen, sie sind hier selten in erheblicher Anzahl; wo sie es sind, verhält sich die Struma resp. das Parenchym keineswegs immer gleich. Wir haben, abgesehen von den Basedowstrumen, bei denen wir Lymphocytenherde in 85% gefunden haben, nur in wenigen diffusen Strumen ausgedehnte Bildung von Lymphfollikeln gefunden, u. zw. bei Fällen, die sich weder anatomisch noch klinisch analog verhielten.

6. Haben *Langhans, Hedinger, Zehbe*[171] und *Züllig*[166] in malignen Strumen Lymphocyteninfiltration mit Herden und Follikeln gefunden, u. zw. besonders häufig um maligne, entartete Knoten, besonders aber auch in Sarkomen.

7. Wurde auch in sog. normalen Schilddrüsen, namentlich von *Simmonds*, auf Lymphocyteninfiltrationsherde und -follikel gefahndet und solche in 5% gefunden. Wenn auch hier, wie wir es für die Basedowstrumen getan haben, eine Entzündung im engeren Sinne von der Hand gewiesen werden muß, so sind doch immer einige Fälle beschrieben, bei denen wir histologisch die Elemente der Entzündung nachweisen können.

8. Haben *Sarbach*[116], *de Quervain* und *Garnier* in Schilddrüsen von Phthisikern eine gleichmäßige absolute Vermehrung des Bindegewebes, sowohl des inter- als des intralobulären, nachgewiesen. Ferner haben *Ruppaner*[115], *Hedinger*[118] und *Simmonds* in tuberkulösen Strumen ziemlich reichliche Lymphfollikel gefunden.

9. Sind chronische Thyreoiditen resp. Strumiten beschrieben, deren histologisches Bild von dem oben gegebenen in keiner Weise abwich, wo aber die

übrige Sektion oder auch die Therapie eine syphilitische Erkrankung des Individuums mit Sicherheit ergab.

Alle bakteriologischen Untersuchungen bei den verschiedenen Arten der sog. chronischen Thyreoiditis sind bisher vollständig resultatlos geblieben. Ein besonderer specifischer Erreger ist also durchaus unwahrscheinlich.

Aus der obigen Darstellung geht hervor, daß die Schilddrüse und Struma auf sehr verschiedene Ursachen hin mit Vermehrung des Bindegewebes, mit Rundzellinfiltration und Lymphfollikelbildung reagiert. Schon die normale (d. h. normalgroße) Schilddrüse zeigt nicht allzuselten ähnliche, allerdings viel weniger ausgedehnte Veränderungen, u. zw. vorzugsweise in vorgeschrittenem Alter. Ferner sehen wir dieselben Veränderungen als Folge chronischer Allgemeininfektion, Tuberkulose, Lues, Trypanosomiasis. Wir sehen sie weiter dann, wenn die Schilddrüse resp. Struma funktionell geschädigt ist, u. zw. vorzugsweise bei längerdauernder funktioneller Erkrankung. Wir haben oben auf die relative klinische Seltenheit einer akuten Entzündung der Schilddrüse und Struma diffusa aufmerksam gemacht, obschon eine solche anatomisch nachgewiesen ist, und haben den Jodgehalt für die klinische Seltenheit resp. für das unbemerkte Abklingen dieser Entzündungen verantwortlich gemacht. Nun zeigt es sich, daß wir bei der chronischen Strumitis, wenigstens vorzugsweise parenchymatöse Strumen, d. h. Bläschen ohne Kolloid finden, also Strumen mit geringem Jodgehalt. Auch bei den schon genannten Fällen von funktioneller Erkrankung, mit Veränderungen chronisch entzündlicher Natur, sind es vorzugsweise parenchymatöse Strumen oder Strumateile, welche diese Veränderungen aufweisen. Wir finden in diesen Fällen in der Krankengeschichte häufig leichte akute Infektionen irgend einer Art vorausgegangen. Der Umstand, daß, wie oben angegeben, häufig eine intensive Jodbehandlung bei den Fällen chronischer Strumitis voraufgegangen ist, spricht durchaus nicht gegen obige Annahme, denn gerade in parenchymatösen Strumen wirkt intensive Jodbehandlung schädigend, reizend, da das Jod hier eine specifische Wirkung, die Verflüssigung des Kolloids, nicht ausüben kann.

Wir glauben also, daß die chronische Thyreoiditis und Strumitis, insofern sie nicht eine Teilerscheinung specifischer chronischer Infektionen, wie Tuberkulose, Lues, Trypanosomiasis ist, die Folge wiederholter akuter Infektionen in besonders disponierten Drüsen und Strumen darstellt. Die Disposition ist gegeben in vorzugsweise parenchymatösen Strumen, in vorgeschrittenem Alter, bei Gefäßveränderung.

Über die Ursache des Vorwiegens der einen oder anderen der verschiedenen, oben beschriebenen Formen der chronischen Strumitis, wissen wir noch nichts Bestimmtes.

Während bisher nur die ausgesprochenen Formen beschrieben worden sind, beweisen unsere 12 Fälle sowie die 4 *Hashimotos*, daß es tatsächlich histologisch und auch klinisch alle Übergänge von der gelinden bis zu der ausgeprochenen, die ganze Drüse resp.

Struma und auch die Umgebung, in Mitleidenschaft ziehenden chronischen Thyreoiditis und Strumitis gibt.

Therapie.

Die Therapie der Thyreoiditis oder Strumitis chronica progressiva ist eine chirurgische. Eine andere Therapie kennen wir bis jetzt nicht. Jod ist kontraindiziert. Schilddrüsenpräparate sind nur bei funktionellen Störungen (Hypothyreose) anzuwenden. Auf die Struma selbst haben sie meist keinen Einfluß. Da Röntgentherapie unter Umständen chronische Strumitis, resp. Thyreoiditis machen kann, so muß man sich davor hüten; sie dürfte zwar in den rein lymphoiden Fällen eine verkleinernde Wirkung haben, jedoch sind wir noch nicht im stande, diese sicher zu diagnostizieren.

Die chirurgische Therapie besteht in einer partiellen Strumektomie für alle Fälle.

Prognose.

Die Prognose ist im ganzen eine gute, namentlich wenn die partielle Strumektomie rechtzeitig gemacht wird. Wenn die Umgebung ergriffen ist, so ist die Operation sehr schwer, auch wenn nur eine partielle Entfernung gemacht wird. Es findet dann nicht immer eine Rückbildung des Strumarestes und der Beschwerden statt, so daß die bleibende Tracheostenose durch Komplikationen die Prognose trüben kann. Das Gewöhnliche ist jedoch eine Rückbildung nach der Operation, welche andauert und mit dauerndem Wohlbefinden des Patienten einhergeht. Es gilt dies für alle Formen der chronischen Strumitis.

2. Spezifische chronische Entzündung.

A. Tuberkulose der Schilddrüse und der Struma.

Die Tuberkulose der Schilddrüse ist pathologisch-anatomisch nicht so selten, wie man lange angenommen hat, jedoch ändert dies nichts an der Tatsache, daß sie klinisch sehr selten in Erscheinung tritt und sehr selten diagnostiziert werden kann. Einmal finden sich bei Miliartuberkulose fast ausnahmslos Knötchen in der Thyreoidea, sie haben keine praktische Bedeutung. Fälle von anatomisch nachgewiesener, nur in der Schilddrüse lokalisierter, also sicher primärer Schilddrüsentuberkulose, sind nicht beschrieben. Es ist jedoch eine solche nicht ganz von der Hand zu weisen, weil Fälle bekannt sind, bei denen klinisch sonst keine Tuberkulose nachgewiesen werden konnte und die jahrelang nach Exstirpation der tuberkulösen Struma ganz gesund geblieben sind. Das Bedenkliche ist nur, daß die Schilddrüsentuberkulose klinisch nicht nachgewiesen war in diesen Fällen. Als wichtigster Faktor in der Frage der Tuberkulose der Schilddrüse und Struma geht aus den bisherigen Arbeiten hervor, daß pathologisch-anatomisch die Tuberkulose gar nicht so selten ist, nämlich etwa 2%, daß sie aber klinisch außerordentlich selten in Erscheinung tritt ($^1/_4$—$^1/_2$‰). Es handelt sich auch anatomisch fast nur um Fälle mit wenig ausgesprochener Tuber-

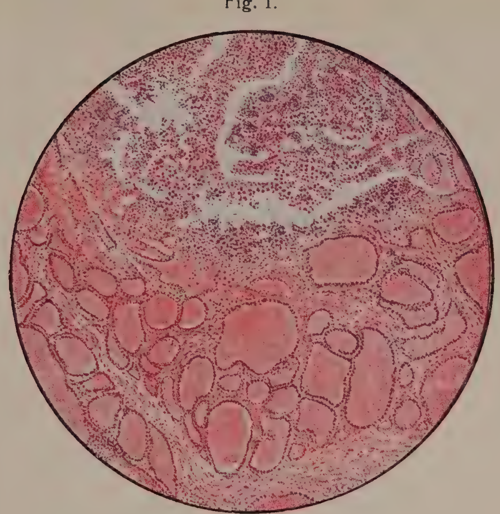
kulose, mit Vorhandensein einiger Tuberkel, selten Konglomeraten von Tuberkeln, selten mit Verkäsung, fast niemals um ausgedehnte tuberkulöse Zerstörung des Organs. Es handelt sich also mehr um eine Art latenter Tuberkulose, wie in den Lymphdrüsen. *Hedinger* nimmt an, ohne dafür Beweise bringen zu können, daß die Schilddrüse eine Neigung zu Erkrankung an Tuberkulose habe, aber zugleich eine starke Tendenz zur spontanen Ausheilung. Man kann als Beweis hierfür auch sicherlich die Befunde *de Quervains, Gregors* und *Sarbachs* ansehen, welche bei Tuberkulose (namentlich der Lungen) in der Schilddrüse ausgedehnte bindegewebige Induration fanden. Experimentell ist eine relative Immunität der Schilddrüse, im Vergleich zu anderen Organen, nachgewiesen worden von *Shimodaira*[144]. Der weitere Verlauf der Infektion wurde experimentell nicht studiert.

Klinisch beobachtete und als solche festgestellte Fälle von tuberkulöser Struma sind nur 12 beschrieben. Davon wurden nur 2 von *Gally* und *Schiller*[119] vor der Operation durch Punktion und Bacillennachweis diagnostiziert. In allen diesen Fällen handelte es sich um multiple oder große Käseherde und Abscesse.

Wenn man damit die enorme Zahl von klinischen Beobachtungen und Operationen von Strumen und Schilddrüsenerkrankungen überhaupt vergleicht, so ist absolut kein Zweifel, daß die Tuberkelbacillen für ihre Vermehrung und für die Bildung ausgedehnter tuberkulöser Erkrankung in der Schilddrüse und Struma **keinen** günstigen Boden finden. Daß die Aufnahmsfähigkeit von Jod und der oft bedeutende Jodgehalt der Schilddrüse und Struma hierbei eine Rolle spielen, erscheint uns sicher.

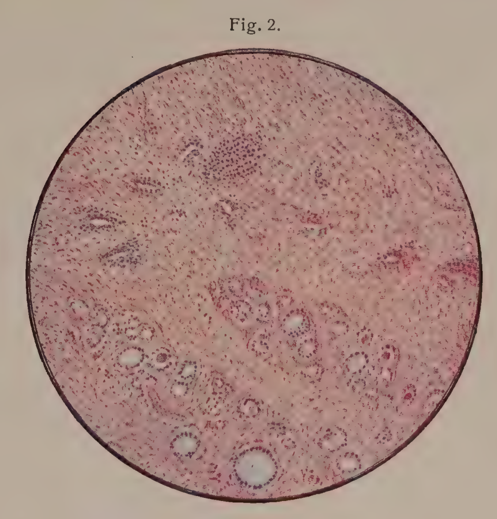
Diese relative Immunität oder sagen wir lieber Resistenzfähigkeit der Schilddrüse und Struma gegenüber Tuberkulose hat früher einen gewissen Gegensatz zwischen Kropf und Tuberkulose annehmen lassen (*Rokitansky*[120], *Morin*[121], *Casan, Betz*[122], *Hamburger*[123]), umsomehr, als nachgewiesen wurde (*Charrin*[124], *Mackenzie, Scholz*), daß schilddrüsenlose Individuen resp. Kretinen und Myxödematöse sehr häufig an Tuberkulose erkranken. Auf der andern Seite wieder wird die Tuberkulose in ursächlichen Zusammenhang mit der Kropfbildung gebracht (*Poncet, Costa*[125], *Boyer, Lepelletier*) und eine Reihe von Autoren sehen in der Tuberkulose eine häufige Ursache von funktionellen Schilddrüsenerkrankungen, namentlich Hyperthyreosen (*Poncet, Gabourd*[143], *Fournier, Dumas, Coudray*[142], *Levy, Souques, Dungern, Giraud*[130], *Hufnagel*[126], *Bialokur*[127], *Saathoff*[128], *Brandenstein*[129]). Es ist hier zu bemerken, daß die Tuberkulose eine so häufige Erkrankung ist, daß auch Schilddrüsenerkrankungen sich neben Tuberkulose finden müssen. Durch den häufigeren, aber zufälligen Befund von isolierten Tuberkeln in der Schilddrüse ist der Beweis geliefert, daß die Bacillen in die Drüse eindringen; durch die so selten nachgewiesene, fortschreitende tuberkulöse Erkrankung

Fig. 1.



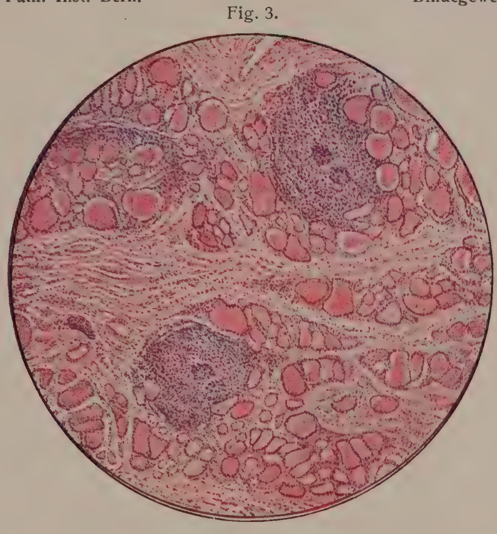
Akute Thyreoiditis als Teilerscheinung einer Osteomyelitis.
Sektionspräparat d. Path. Inst. Bern.

Fig. 2.



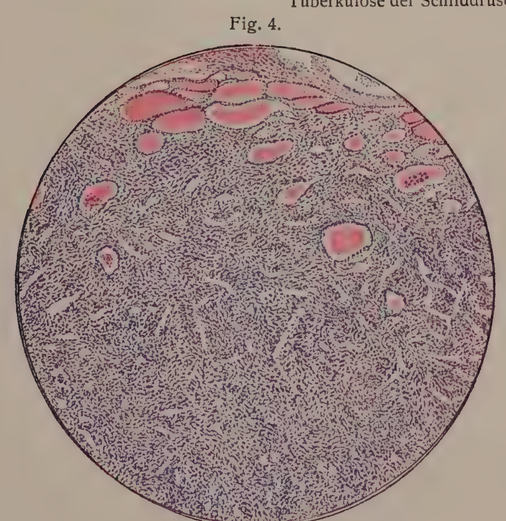
Strumitis chronica: *Riedel*sche Form mit reichlicher Bindegewebsneubildung.

Fig. 3.



Tuberkulose der Schilddrüse. Präparat d. Path. Inst. Bern.

Fig. 4.



Struma sarcomatosa: Spindelzellsarkom.
Präparat d. Path. Inst. Bern.

Fig. 5.



Carcinom: wuchernde Struma Langhans.
Präparat d. Path. Inst. Bern.

Verlag von Urban & Schwarzenberg in Berlin u. Wien.



der Schilddrüse ist aber der Beweis der starken Reaktionsfähigkeit der Schilddrüse gegen das Tuberkulosevirus gegeben. Wir wissen nun durch unsere neueren Untersuchungen sowohl für die Kropf- als auch die Basedowätiologie, daß Infektionen und Intoxikationen eine lebhafte Reaktion in der Schilddrüse hervorrufen und daß diese sowohl die Kropfbildung als auch die Entstehung eines Basedow unter bestimmten Bedingungen begünstigt resp. nach sich ziehen kann. Dies ist für die Tuberkulose speziell von *Poncet* und seiner Schule zuerst klinisch nachgewiesen worden unter der, zwar nicht richtigen, Bezeichnung der rein toxischen „Tuberculose inflammatoire" der Schilddrüse.

Es kann also die Reaktion der Schilddrüse auf die Tuberkuloseinfektion die Kropfbildung selbst oder das Kropfwachstum oder die Entstehung funktioneller Erkrankungen der Schilddrüse begünstigen, die Tuberkulose als solche ist jedoch nicht die Ursache des Kropfes und der funktionellen Schilddrüsenerkrankung.

Die Feststellung, die von allen Autoren gemacht ist, denen ein größeres Material zur Verfügung steht, daß klinisch ausgesprochene Tuberkulose bei Kropf und Basedow, angesichts der Häufigkeit der Tuberkulose überhaupt, relativ selten gefunden wird, beweist eben nur eine größere Reaktionsfähigkeit dieser Individuen.

Pathologische Anatomie.

Tuberkulose wird in diffusen und knotigen Strumen gefunden. In den letzteren ist sie entschieden häufiger. Abgesehen von der miliaren Form, die nichts Charakteristisches gegenüber der miliaren Tuberkulose anderer Organe darbietet, entwickelt sich die Tuberkulose interstitiell im interfollikulären Bindegewebe und auch intrafollikulär (s. Tafel XXXI, Fig. 3). Weitaus am häufigsten finden sich Tuberkel in der Kapsel oder im komprimierten Gewebe um die Knoten. Der Bau der Tuberkel differiert in keiner Weise von demjenigen in anderen Geweben. Daneben findet sich Lymphocyteninfiltration häufig, aber nicht immer, Lymphfollikel mit oder ohne Keimcentren, mäßige Wucherung des Bindegewebes, Verminderung der elastischen Fasern. Centrale Verkäsungen sind ziemlich häufig. In weitaus der Mehrzahl dieser Fälle sind Tuberkelbacillen nachweislich. Das Schilddrüsengewebe verhält sich verschieden. Das weitaus Häufigste ist, daß die Läppchen, in denen sich Tuberkel finden, Atrophie aufweisen. In der großen Mehrzahl der Fälle handelt es sich aber um das in der Peripherie von Knoten gelegene, schon an und für sich komprimierte Läppchengewebe. Seltener findet man in der Umgebung der Tuberkel Bilder von beginnender Kropf-Knötchenbildung nach *Hitzig-Michaud*. Wir sehen aber auch neben dem im Bereich der Tuberkel atrophischen Gewebe solches, das Zeichen von Hypertrophie zeigt. In den Fällen, die mit Basedow kombiniert sind, finden wir charakteristische Veränderungen des Parenchyms, wie wir sie für die Knotenstruma bei Basedow beschrieben haben.

Soweit die Veränderungen über das eben Beschriebene nicht hinausgehen, müssen wir 1. von Struma diffusa oder nodosa (in ihren verschiedenen Formen) mit Tuberkulose sprechen. Diese Fälle werden klinisch nicht diagnostiziert.

Es gibt nun Fälle, wo neben dem typischen tuberkulösen Gewebe die Veränderungen, wie wir sie bei Strumitis chronica beschrieben haben, sehr ausgedehnt vorhanden sind in allen ihren oben beschriebenen Formen. Klinisch können diese Strumen als Strumitis chronica diagnostiziert werden, und wir wären hier berechtigt, 2. von Strumitis tuberculosa zu sprechen (*Uemura*[132]).

Geht der tuberkulöse Prozeß weiter, bilden sich massenhaft Tuberkel, findet ausgedehntere Nekrose statt und namentlich, wenn die Tuberkel konfluieren, so werden die Schilddrüsenfollikel durch diese Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses erdrückt. Wir können jetzt 3. von eigentlicher Struma tuberculosa sprechen.

Es können sich, namentlich wenn der Prozeß erweichte Strumaknoten oder Cysten betrifft, große kalte Abscesse bilden. Dieser Prozeß ist, wie eingangs erwähnt, selten. Hier läßt sich die Diagnose, namentlich wenn punktiert wird, auf Tuberkulose stellen.

Symptomatologie.

1. Struma mit Tuberkulose. Aus der pathologischen Anatomie geht hervor, daß die Bildung von Tuberkeln in einer gewöhnlichen Struma nicht diagnostiziert werden kann, daß sie wohl meist ausheilen oder sich latent verhalten.

2. Strumitis tuberculosa. In einer Anzahl von Fällen von chronischer Thyreoiditis resp. Strumitis handelt es sich um eine Tuberkulose. Inwiefern die Tuberkulose hier das Primäre, die chronisch-entzündlichen Erscheinungen das Sekundäre sind, läßt sich diskutieren. Wir sind unbedingt der Meinung, daß die Tuberkulose in einer vielleicht nicht so kleinen Anzahl von Fällen das Primäre der Strumitis chronica darstellt. Sei es, daß in einem Teile der Fälle eine Heilung eingetreten ist, sei es, daß bei genauer Untersuchung in solchen Fällen vielleicht doch Tuberkel gefunden würden. An Strumitis tuberculosa muß gedacht werden: bei relativ rascher Entwicklung, bei Druckempfindlichkeit der Struma, welche sonst die Charaktere der Strumitis chronica zeigt. Sehr wichtig sind hierbei leichte hektische Temperaturen, nach denen man allerdings fahnden muß.

3. Struma tuberculosa. Für ihre Diagnose kommt das rasche Wachstum in Betracht. Fast ausnahmslos ist schon vorher eine Struma vorhanden. Die Struma ist druckempfindlich, jedoch wurde dies nicht in allen Fällen gefunden; wenn sich kalte Abscesse bilden, sind sie jedenfalls nicht immer druckempfindlich. Es können mechanische Symptome ziemlich rasch

auftreten. Ist Erweichung vorhanden, so wird die Konsistenz eine ungleichmäßige, an den Stellen der Erweichung elastische, sonst feste. Es tritt Peristrumitis ein: der Tumor ist weniger beweglich, es können Symptome von Beteiligung der Nerven: Schmerzen und Lähmungen, eintreten. Es kann schließlich zum Durchbruch der Abscesse kommen. Das Allgemeinbefinden ist ziemlich stark gestört, die Patienten kommen herunter, öfter, aber nicht immer sind hektische Temperaturen vorhanden.

Ätiologie und Prognose.

Die Tuberkulose der Schilddrüse und Struma wird durch den Tuberkelbacillus erzeugt, der in weitaus der Mehrzahl der Fälle nachgewiesen werden kann.

Die Entstehung durch ein abgeschwächtes Tuberkulosevirus, wie *Poncet* und *Costa* annehmen, welches auch die Struma als solche erzeugen könne, ist nicht nachgewiesen. Dagegen ist es wohl möglich, daß es mehr Fälle von Strumen mit Tuberkulose gibt, welche ausheilen. Wir glauben, daß eine Anzahl der chronischen Strumitiden auf Tuberkulose beruhen, welche geheilt ist, u. zw. beruht die Heilung der Tuberkulose und die fortdauernde Strumitis chronica auf der Jodbehandlung der Struma (s. Strumitis chronica).

Therapie.

Die Therapie der Tuberkulose der Schilddrüse ist eine rein chirurgische. Eine Röntgentherapie dürfte wohl auch günstig wirken. Erfahrungen sind keine damit gemacht worden. Es wäre aber hier, wie bei der Basedowstruma, eine Atrophierung der Schilddrüse durch intensive und fortgesetzte Röntgenbestrahlung zu fürchten.

B. Syphilis der Schilddrüse und Struma.

Syphilis ist in der Schilddrüse noch seltener als Tuberkulose. Auch hierfür haben der Jodgehalt und die Jodbehandlung der Struma ihre Bedeutung.

Syphilis der Schilddrüse und Struma im Primärstadium der Krankheit ist histologisch nicht beschrieben. *Engel-Reimers*[151] hat klinisch in der Frühperiode der Syphilis eine Beteiligung der Schilddrüse nachgewiesen, u. zw. ziemlich häufig. Sie besteht in einer weichen, völlig schmerzlosen, oft ziemlich ausgesprochenen Anschwellung, welche vom Patienten meist unbemerkt bleibt und von selbst wieder verschwindet.

Die Syphilis im Spätstadium ist selten in der Schilddrüse und Struma lokalisiert. Sie kommt sowohl bei der Lues congenita als bei der Lues acquisita vor.

Bei Lues congenita wurden von *Birch-Hirschfeld* und *Demme* gummöse Knoten beschrieben, klein, multipel, grau bis graugelb, von charakteristischem Bau, nur bei gleichzeitiger Syphilis anderer Organe. *Busch* fand in den Schilddrüsen von Kindern mit hereditärer Lues nichts Specifisches, er fand

aber, gegenüber normalen Kindern, eine schnellere Entwicklung der Schilddrüse und ein früheres Auftreten von Kolloid und Fett.

Bei Lues acquisita sind im Sekundär- und Tertiärstadium meist neben anderen syphilitischen Herden solche in Strumen beschrieben worden von *Fränkel*[152], *Küttner*[153], *Mendel*, *Sébileau*[149], *Poncet*[148], *Faure* und *Savy*[156].

Pathologische Anatomie.

Es handelt sich um die Entwicklung von Gummata im Läppchen- und interstitiellen Gewebe: üppige Zellwucherung von Granulationszellen, Rundzellen und charakteristischen Riesenzellen. Die Gummata fließen zusammen und bilden so große Herde, die ohne scharfe Grenze ins Parenchym übergehen. Sie zeigen wenig Tendenz zur Erweichung. Daneben zeigt das Schilddrüsengewebe starke Wucherung von Bindegewebe mit Rundzellinfiltration. In einigen Fällen überwiegt diese letztere so, daß gar keine specifischen Bildungen und auch kein Parenchym mehr zu finden ist. Die Gefäße sind spärlich, sie zeigen charakteristische Veränderungen: Verdickung der Intima der Arterien und Zellwucherung in derselben, Schichtung und Homogenisierung der Adventitia mit Rundzellinfiltration derselben. Bei vorwiegender Bindegewebswucherung mit keinen oder spärlichen specifischen Bildungen kann ganz das histologische Bild der Strumitis chronica fibrosa vorhanden sein. *Faure* und *Savy* machen darauf aufmerksam, daß eine Unterscheidung zwischen Lues und Tuberkulose nicht immer histologisch gemacht werden kann, es finden sich *Langhans*sche Riesenzellen auch bei Lues.

Klinik der Struma syphilitica.

Es handelt sich um einen sehr harten, meist einseitigen, unregelmäßig höckerigen Tumor von der Konsistenz der Strumitis chronica. Die Struma ist wenig beweglich, nicht schmerzhaft. Es können aber Tracheostenose, Schluckbeschwerden, Störungen des Nervus laryngeus vorhanden sein, welche auch hohe Grade annehmen können.

Diagnose.

Die Anamnese, das Vorhandensein anderer syphilitischer Erkrankungen, die positive *Wassermann*sche Reaktion lassen an Struma syphilitica denken. Die Diagnose ex juvantibus kann hier keineswegs mit Sicherheit verwendet werden, da Jodkali überhaupt ein Specificum gegen den Kropf darstellt. Auf der andern Seite sind Fälle von Struma syphilitica bekannt, die auf Jodkali gar nicht reagierten, trotzdem die nachherige Operation die histologische Diagnose Syphilis ergab. Interessant ist auch ein Fall von *Poncet*, der mit Salvarsan heilte, während er auf Jodkali gar nicht reagiert hatte.

Therapie.

Daß man im allgemeinen mit der antisyphilitischen Behandlung (Quecksilber, Jod, Salvarsan) ein Zurückgehen der Struma syphilitica erwarten kann,

ist sicher. Ob aber in jedem Fall eine Restitutio ad integrum zu stande kommt, ist aus den wenigen beobachteten Fällen nicht ersichtlich. Wir glauben, daß von den gegen Lues specifischen Mitteln hier das Jodkali nicht in erster, sondern in letzter Linie Verwendung finden soll. Denn in den Fällen ohne specifische Bildungen kann mit fortgesetzter intensiver Jodkalitherapie eher geschadet als genützt werden. Es ist wahrscheinlich, daß unter den Fällen von Strumitis chronica sich Fälle mit Lues finden, deren Struma luetica in eine chronische Jodstrumitis übergegangen ist. Dabei kann das funktionsfähige Schilddrüsengewebe vollständig zu grunde gehen und damit gehen **natürlich** auch die Erscheinungen von Hyperthyreoidismus resp. Basedow zurück. So erklärt es sich ganz einfach, daß in gewissen Fällen von Lues der Schilddrüse mit Basedow, wie in denen von *Busch*[155], große Dosen von Jod „ungeachtet der Warnung *Kochers*" dauernde Besserung der Struma luetica und der Basedowsymptome zur Folge haben können. Ob diese Fälle nachher schilddrüsengesund waren, wurde allerdings nicht untersucht.

Funktionelle Schilddrüsenstörungen bei Tuberkulose und Syphilis anderer Organe.

Aus den gegebenen Besprechungen geht ohneweiters hervor, daß Tuberkulose und Lues überhaupt auf die Schilddrüse einen bedeutenden Einfluß ausüben und daß infolgedessen, auch ohne daß direkt in der Schilddrüse eine specifische Läsion durch die Bacillen oder Spirillen gesetzt wird, eine funktionelle Schilddrüsenstörung resultieren kann. Es ist dies umsomehr der Fall, als wir es mit chronisch infektiösen resp. toxischen Einflüssen zu tun haben. Das Häufigere ist eine Steigerung der Funktion, eine Hyperthyreose; seltener (mehr bei specifischer Läsion der Drüse) erfolgt eine Verminderung der Funktion, eine Hypothyreose. *Brandenstein* und *Saathoff* haben mit Recht auf die Häufigkeit namentlich der Hyperthyreoseerscheinungen bei anderweitiger Tuberkulose und speziell Lungentuberkulose aufmerksam gemacht. Jedoch ist es durchaus unrichtig, hier von *Basedow*scher Erkrankung zu sprechen und umgekehrt zu schließen, daß die Tuberkulose die häufigste Ursache des Basedow ist. In diesem Falle wäre die *Basedow*sche Erkrankung denn doch häufiger. Ferner haben gerade diese Autoren festgestellt, daß die Erscheinungen der Hyperthyreose bei Tuberkulose meist vorübergehend sind und mit der Zunahme der Tuberkulose abnehmen. Es handelt sich also nur um eine vorübergehende, zu starke Reaktion der Schilddrüse auf einen Reiz, und nur in bestimmten wenigen Fällen löst diese eine andauernde, d. h. progressive funktionelle Erkrankung der Schilddrüse aus. Hier ist es von großer Wichtigkeit, zu unterscheiden zwischen Hyperthyreoidismus und *Basedow*scher Krankheit (s. im betreffenden Kapitel bei Basedow).

Daß bei specifischen Läsionen der Schilddrüse und Struma durch die reaktiven und kompensatorischen Vorgänge des nicht specifisch erkrankten Drüsengewebes funktionelle Störungen leicht entstehen, ist klar, ebenso wenn

die specifische Erkrankung einen größeren Teil des funktionstüchtigen Gewebes zerstört. Dies wurde schon oben erwähnt.

Außer Tuberkulose und Syphilis kommen in der Schilddrüse oder vielmehr Struma von specifischen Infektionen noch vor:

Echinokokkus, Actinomyces und Trypanosoma cruzi. Die Manifestationen derselben in der Schilddrüse und Struma haben gegenüber denen in anderen Organen nichts Abweichendes.

XII. Maligne Erkrankungen der Schilddrüse und Struma: Struma maligna.

Häufiger noch als die Entzündungen sind die malignen Entartungen der Schilddrüse und Struma.

Wie schon die gutartige Struma, so bietet noch mehr ihre maligne Entartung für den pathologischen Anatomen eines der interessantesten und fruchtbarsten Gebiete der Geschwulstforschung überhaupt, wegen der Mannigfaltigkeit der histologischen Elemente der normalen Schilddrüse und ihrer schon physiologischen Variabilität. Die histologische Bearbeitung der Struma maligna, die wir wesentlich *Langhans*[157] verdanken, hat demgemäß eine sehr große Anzahl verschiedener Formen von bösartigen Schilddrüsengeschwülsten gezeitigt. Auch klinisch sind zwischen den verschiedenen Formen deutliche Unterschiede vorhanden, wie *Th. Kocher*[158], aus dessen Material dasjenige von *Langhans* zum großen Teile bestand, nachgewiesen hat.

Praktisch steht für den inneren Mediziner obenan die Diagnose: Struma maligna, als solche möglichst früh zu stellen, da heutzutage eine ersprießliche Therapie immer noch einzig und allein in einer Frühoperation gelegen ist.

Pathologische Anatomie.

Wir unterscheiden zwischen Sarkom und Carcinom, Geschwülste der Bindegewebsreihe und epitheliale Geschwülste. Ferner kommen in der Struma beide Formen nebeneinander vor.

A. Sarkome.

Das Sarkom ist noch nicht so eingehend bearbeitet wie die epithelialen Tumoren.

Wir unterscheiden zunächst:

1. Angioblastische Sarkome. Die bestbekannte Form ist das Blutcapillarendotheliom, was von *Limacher*[159], *Frattin*[160] und namentlich *Hedinger*[161] eingehend beschrieben wurde. Es handelt sich um Teleangiektasien oder auch wenig erweiterte Capillaren, in denen das Endothel gewuchert ist bis zur Bildung von Zellsträngen und Zellnestern, welche die Gefäße ausfüllen und in die Umgebung hineinwuchern, teilweise unter Zugrundegehen der Gefäßwände. Daneben findet sich starke Proliferation des Bindegewebes, reichliche Lymphocytenhaufen und Lymphfollikel. Metastasen ent-

stehen durch verschleppte Tumorzellen und zeigen genau denselben Aufbau wie die Primärtumoren. Von diesen Blutcapillarendotheliomen werden noch andere angioblastische Sarkome unterschieden, bei denen die Gefäßlumina erhalten bleiben und große verzweigte Räume bilden. Deshalb wurden diese Tumoren auch kavernöse Angiosarkome genannt oder sogar als Cavernome aufgefaßt. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß diese Tumoren keine verschiedenen Typen darstellen, sondern daß auch in diesen kavernösen Angiomen deutliche Stellen mit Endothelwucherung sich finden, sie also den Endotheliomen zuzurechnen sind.

2. Fibroblastische Sarkome. Fibrosarkome mit unregelmäßiger Wucherung des intercellulären Bindegewebes, bestehend aus einem fibrillären Grundgewebe mit kleinen runden oder ovalen Kernen, welches unter Umständen die Zellwucherung übertrifft. Diese besteht meist aus Spindelzellen in Zügen, seltener aus kleinen Rundzellen, vorzüglich in Knotenstrumen.

3. Osteoblastische Sarkome. Osteosarkom entwickelt sich hauptsächlich in Strumaknoten. Es besteht aus Spindelzellen, die sich in Knochenbälkchen umwandeln. Man findet echte feine Knochenbälkchen mit Knochenkörperchen und in deren Maschen Spindelzellen. Die Metastasen sind ganz gleich gebaut.

4. Gewöhnliche oder heterotype Sarkome. Am häufigsten Spindelzell- oder Rundzell-, Riesenzell- und polymorphzellige Sarkome (s. Tafel XXXI, Fig. 4). Die Tumoren grenzen sich entweder gut ab oder beschränken sich auf einen Teil der Struma, z. B. einen Knoten, seltener sind sie diffus. Es sind sehr zahlreiche Tumoren, meist mit wenig Bindegewebe und wenig Gefäßen oder auch gefäßreich. Charakteristisch ist das Einwachsen der Tumorzellen in die Blutgefäßwände unter allmählicher Obliteration der Gefäße, was auch in späteren Stadien noch erkannt werden kann an dem Vorhandensein geschichteter elastischer Fasern.

In diesen Tumoren kommt es vielfach zu Nekrose, fettiger und hyaliner Degeneration.

Sarkome entwickeln sich hauptsächlich in Knotenstrumen, welche schon sekundäre Degeneration aufweisen, wo also die Bindesubstanz sich schon in abnormer metaplastischer Veränderung befindet.

Die Tumoren zeigen weiche Konsistenz, auf dem Durchschnitt grauweißliche Farbe, kein Saft abzustreifen; sie sind zerdrückbar.

B. Epitheliale Tumoren.

1. Das eigentliche Carcinom.

Das gegenseitige Verhalten von Stroma und Zellen ist hier dasselbe wie in den Carcinomen anderer Organe (Mamma, Magen etc.). Es charakterisiert sich durch das schrankenlose Einwuchern des Epithels in das Stroma, in die Kapsel und durch die Kapsel in das umgebende Gewebe. Die Krebszellen entstehen aus fötalen Zellenhaufen nach *Langhans* und *Wölfler*, aus dem normalen Fol-

likelepithel nach *Ehrhardt*[162]; sie zeigen eine geringe Menge von Protoplasma und größere Kerne, die sehr dicht liegen. Die Tumoren wachsen rasch, greifen rasch auf die Umgebung über und machen deshalb früh Schmerzen. Der Tumor ist einseitig, mit sehr unregelmäßiger Oberfläche. Arterien sind nicht sehr groß. Drüsenschwellungen treten früh auf und werden sehr bedeutend. Die Tumoren sind hart, höckerig, mit grauweißlicher Schnittfläche, das Gewebe trüb, trocken, typischer Krebssaft abzustreifen. Die Tumoren neigen zur Erweichung, namentlich wenn sie sich in schon teilweise degenerierten Knoten entwickeln.

2. Die wuchernde Struma (*Langhans*) (s. Tafel XXXI, Fig. 5).

Bildet meist einen isolierten kleineren oder größeren, rundlichen oder ovalen Knoten. Dieser besteht aus soliden Zellmassen in der Peripherie des Knotens, welche einwärts gegen das Centrum zu wuchern und teilweise Follikel bilden, die aber selten Kolloid enthalten. Daneben findet Wucherung des Bindegewebes und der Gefäße statt. Die Krebszellen sollen aus embryonalen Zellhaufen bestehen, d. h. es sind liegen gebliebene Zellhaufen, die später eine Entwicklung in vergrößertem Maße eingehen, aber rasch zu grunde gehen (*Langhans*).

Neben dem Krebsgewebe findet man immer noch normales Schilddrüsen- oder Strumagewebe. Der Tumor hat fleischige, aber kompakte, feste Konsistenz. Die Schnittfläche ist wenigstens teilweise markig, grauweiß gegenüber der mehr rötlichen Umgebung, Saft ist nicht abzustreifen. Der Tumor wächst nach außen. Die Arterien sind vergrößert. Drüsenschwellungen treten nicht früh auf. Metastasen auf dem Blutwege entstehen früh, namentlich in Knochen und Lungen.

3. Das maligne Papillom

besteht aus kleineren und größeren Hohlräumen, von verästelten Papillen gefüllt, diese mit hohem Cylinderepithel bedeckt, die Epithelzellen groß, mit viel mehr Protoplasma als die normalen Zellen, das Protoplasma stärker granuliert, trüb, intensiver gefärbt. Die Form ist variabel. Die Geschwulst tritt drüsenschlauchähnlich in die Umgebung über, wo sich in den Schläuchen wieder neue Papillen bilden. Relativ häufig finden sich in der Umgebung der papillomatösen Knoten Lymphocytenherde und Lymphfollikel mit Keimcentren.

Die Tumoren wachsen relativ langsam. Früh sind bedeutende Drüsenschwellungen vorhanden. Meist handelt es sich um einen kleineren oder größeren Knoten.

a) Malignes Cystopapillom der Schilddrüse. Das maligne Papillom, das mit Cystenbildung einhergeht, verhält sich im ganzen histologisch gleich: kleinere oder größere Cysten, in deren Wand das papillomatöse Gewebe sich befindet, von wo aus es aber durch die Kapsel in die Umgebung wuchert. Man findet einen elastischen Tumor, der aber nicht so beweglich ist wie gutartige Cysten.

b) Cylinderzellkrebse der Schilddrüse ohne Papillenbildung sind sehr selten. Sie zeigen alveolären Bau, haben keine scharfe Abgrenzung gegen das Strumagewebe, die Malignität ist aus dem histologischen Bilde sehr schwer festzustellen, auch wenn sie klinisch über jeden Zweifel erhaben ist. Das Protoplasma zeigt Eigentümlichkeiten in der Verteilung und Färbung, wie man sie bei benignen Strumen nicht findet. Das Gewebe hat große Ähnlichkeit mit embryonalem Schilddrüsengewebe (*Langhans*). Auch hier sind früh Lymphdrüsenmetastasen vorhanden. Die Konsistenz der Geschwulst ist hier eine feste.

4. Metastasierende Kolloidstruma.

Es gibt, allerdings sehr selten, Strumen, in denen auch bei ganz genauer Untersuchung (*Cohnheim*[137], *Langhans*) histologische Zeichen von Malignität nicht zu finden sind, trotzdem metastasische Tumoren vorhanden sind.

Es gibt auch Metastasen, vorzüglich im Knochen, in denen histologisch nur Bilder einer gewöhnlichen Kolloidstruma gefunden werden. Daneben sind sowohl im Primärtumor allein als in der Metastase allein, Bilder gefunden worden, die als maligne bezeichnet werden können. Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir es hier mit einer Verschleppung von Zellen aus der Struma zu tun haben, denn die Annahme *v. Eiselsbergs*[165] vom Vorhandensein von Nebenschilddrüsen ist nicht haltbar.

Daß die verschleppten Strumazellen und somit auch diejenigen der Primärstruma malignen Charakter haben, weil sie sich überall vermehren können, unter Bildung eines strumoiden Gewebes und allmählicher Zerstörung anderer Gewebe, läßt sich nicht diskutieren. Was ist maligen, wenn nicht die Zerstörungsfähigkeit normaler Gewebe? In der Schilddrüse und Struma sind die Bedingungen für eine sehr frühe Verschleppung von Zellen, angesichts ihrer engen Beziehung zu Blut- und Lymphgefäßen, besonders günstige. Über den Grad der Malignität, wie überhaupt über die Ursache, wissen wir ja noch nichts. Eine solche Struma kann nur aus den Metastasen diagnostiziert werden.

Die folgenden epithelialen Strumaformen, insofern man den Namen Struma hier benützen will, gehen nicht von der Schilddrüse resp. Struma direkt aus, sondern von Organen oder embryonalen Resten, die, neben der Schilddrüse gelegen, in enger Beziehung zu ihr stehen.

Von den Glandulae parathyreoideae ausgehend, kennen wir die:

a) Parastruma carcinomatosa

(*Th. Kocher jun.*[163]). Sie zeigt einen alveolären Bau, Alveolen von wechselnder Form und Größe, von Zellen ausgefüllt. Zellen groß, von polygonaler Form, mit hellem Zelleib, der in wechselnder Menge Glykogen enthält. Die Kerne groß, bläschenförmig, chromatinreich. Dazwischen ein feines Reticulum mit spärlichen Gefäßen. Die Strumen zeigen knollige Oberfläche, feste Konsistenz, auffällig graue bis graubraune Schnittfläche, von der Saft abzustreifen ist. Die Struma hat das Charakteristicum, nach unten in den Thorax zu wachsen, und macht deshalb venöse Stauung, verwächst früh mit

Trachea und Oesophagus, macht keine Schmerzen, da sie sich unterhalb der sensiblen Cervicalwurzeln entwickelt. Metastasen in Lymphdrüsen sind nicht früh vorhanden. Frühes Einwachsen in die Venen.

b) Struma postbranchialis carcinomatosa (*Getzowa*[164]) geht vom postbranchialen Körper, der Glandula postbranchialis, aus. Zeigt auch exquisit alveolären Bau, die Alveolen klein, rund. Die Zellen sehr groß, wie Leberzellen, cylindrisch, enthalten kein Glykogen. Der Tumor ist unregelmäßig, knollig, sehr hart. Schnittfläche dunkel. Tumor nicht sehr groß, wächst ins Jugulum. Lymphdrüsenmetastasen entstehen nicht früh.

5. Cancroidstruma.

Sie geht aller Wahrscheinlichkeit nach von Resten des Ductus thyreoglossus aus. Wir finden sie bei einer sonst normalen Drüse oder bei einer diffusen oder bei einer Knotenstruma. Der Tumor besteht aus breiten, soliden Zellsträngen und Zellkonglomeraten, welche aus großen polyedrischen Plattenepithelzellen bestehen, mit großem ovoidem, bläschenförmigem Kern. Stellenweise deutliche Riffung der Zellen, Epithelperlbildung. Die Epithelnester zeigen häufig fettige Entartung und Erweichung, lassen sich comedonenartig ausdrücken. Der Tumor kann klein sein, aber auch sehr groß werden, ist höckerig, sehr hart. Die Schnittfläche fest, weiß, markig. Saft ist abstreifbar. Klinisch zeigt der Tumor relativ häufig Verwachsung und Perforation in Trachea und Pharynx (*Kocher*) und demgemäß häufig Entzündung und Erweichung. Häufig ist auch Verwachsung mit den Weichteilen, Muskeln und Haut, wohin auch Durchbruch erfolgen kann. Häufig und früh ist der N. laryngeus inferior befallen. Die Cancroidstruma ist meist linksseitig, sehr charakteristisch ist die Verwachsung und das Einwachsen des Tumors in Trachea und Pharynx in der Höhe des Ringknorpels (*Kocher*). Das Einwachsen in die Gefäße ist nicht beobachtet und demgemäß auch keine Metastasenbildung.

C. Mischformen der malignen Strumen.

Es sind zweifellose Fälle beschrieben von malignen Strumen, in denen Carcinom- und Sarkomgewebe nebeneinander gefunden wurde. *Simmonds* vertritt die Ansicht gegenüber *Langhans,* daß es sich um eine gleichzeitige Entwicklung beider Tumorarten handle und nicht um sekundäre Sarkomentwicklung in Carcinomen.

Kombinationen von Carcinom mit Sarkom werden bei verschiedenen Formen beobachtet: Beim eigentlichen Krebs, bei der Parastruma, Struma postbranchialis und beim Cancroid. Die Bezeichnung „Struma carcinomatosa et sarcomatodes“ ist wohl vorläufig noch die richtige.

Kombinationen der einzelnen Carcinomformen kommen auch vor. Ihre Diagnose ist auch histologisch schwer zu machen.

Diagnose und Symptome der Struma maligna.

Praktisch wichtig ist nur die Diagnose der Malignität der Struma überhaupt, und diese wiederum hat nur Wert, wenn sie früh gemacht werden kann. Anamnestisch ist es zunächst von großer Wichtigkeit, zu erfahren, ob die Struma vor kurzer Zeit erst bemerkt und von da an stetig zugenommen hat, oder ob eine schon länger beobachtete Struma von einem gewissen Zeitpunkt an stärker und stetiger gewachsen ist als zuvor. Eine solche Angabe muß ohneweiters den Verdacht auf Malignität erwecken, wenn nicht mit Sicherheit andere Gründe für das raschere Wachstum festgestellt werden können: starke Stauung, Blutung, Entzündung.

Noch verdächtiger ist es, wenn angegeben wird, daß dieses Wachstum bloß einseitig oder von einem bestimmten Teile der Drüse oder Struma aus beobachtet wurde. Von großer Wichtigkeit ist auch die Angabe einer Zunahme der Konsistenz der Struma, namentlich wenn sie umschrieben beobachtet wird.

Objektiv haben wir bestimmte Anhaltspunkte, die eine Struma der Malignität verdächtig machen. Vor allem ist es die Konsistenzzunahme der Drüse oder der Struma, welche charakteristisch ist: Die Struma und die Drüse wird kompakter und weniger elastisch. Diese Konsistenzveränderung ist noch um so charakteristischer, wenn sie nur einen bestimmten Teil der Drüse oder Struma betrifft, vorzüglich eine Seite, wobei der übrige Teil der Drüse oder Struma, der in den Tumor übergeht, eine normale, oder einer gewöhnlichen Struma entsprechende Konsistenz zeigt.

Alle anderen Erscheinungen der Struma maligna gehören nicht zu den Frühsymptomen, es ist deshalb nicht richtig, sie für die Diagnosestellung zu verlangen. Es sind dies:

1. Die unregelmäßige, höckerige Oberfläche der Geschwulst.

2. Die verminderte Beweglichkeit der Geschwulst. Diese tritt ein, wenn die äußere Kropfkapsel resp. die Umgebung der Struma mitergriffen wird. Die Verwachsung kommt vornehmlich mit Trachea und Oesophagus, aber auch mit den anderen umgebenden Geweben: Nerven, Gefäße, Muskeln, Haut, Knochen zu stande. Die Feststellung der Verwachsung mit Trachea und Oesophagus ist nur durch den manuellen Versuch der Verschiebung des Tumors nach oben und unten zu leisten. Die seitliche Beweglichkeit und die Hebung der Geschwulst beim Schlucken erfolgen mit Trachea und Oesophagus und können daher auch bei Verwachsung der Geschwulst mit diesen Organen vorhanden sein. Wir erinnern an die fehlende resp. unbedeutende Hebung nicht nur der Geschwulst, sondern auch des Larynx und der Trachea bei der Strumitis chronica fibrosa, wo eine allseitige Induration und Verwachsung der ganzen Umgebung der Struma zu stande kommt. Etwas Ähnliches kommt nur in Spätfällen von Struma maligna vor. Parastruma maligna,

Struma postbranchialis und Cancroid der Schilddrüse zeigen besonders frühe Verwachsung mit Trachea und Oesophagus.

3. Im Zusammenhang mit dem unregelmäßigen Wachstum der Geschwulst und auch mit den Verwachsungen findet eine unregelmäßige Verdrängung der benachbarten Organe statt. Es kommt hier vor allem in Betracht die Trachea und der Oesophagus. Die Verdrängung und Verbiegung der Trachea ist eine mehr umschriebene und sehr starke, was auch eine der Größe und Lage des Tumors sonst nicht entsprechende, starke Tracheostenose bedingt. Das Röntgenbild kann diese Verschiebung in schöner Weise zur Anschauung bringen. Die Verwachsung und namentlich lokale Einbuchtung des Oesophagus macht sich durch ein Schluckhindernis subjektiv geltend und ist durch Sondierung, Oesophagoskopie und Röntgen direkt nachzuweisen.

4. Als Folge der Verwachsung der Umgebung sind Erscheinungen von seiten der Nerven und Gefäße vorhanden.

Ausstrahlende Schmerzen im 2., 3. und 4. Cervicalnerven, Paresen und Paralysen der Nervi laryngei, des Sympathicus und seltener der Plexus, Circulationsstörungen, meist erst sehr spät. Es sei hier noch besonders hervorgehoben, daß also die Schmerzen bei Struma maligna **kein** Frühsymptom sind und deshalb für die Diagnosestellung nicht verlangt werden dürfen.

5. Weitere Symptome sind gegeben, wenn die maligne Geschwulst in die umgebenden Gewebe hereinwächst. Am häufigsten ist das Einwachsen in die Gefäße, namentlich Venen, dann in die Trachea, in Muskeln, Fascien und Haut, seltener in den Oesophagus.

6. Nicht so selten sind bei malignen Tumoren der Schilddrüse funktionelle Symptome zu beobachten. Erscheinungen von Hypothyreoidismus kommen gewöhnlich erst spät, sie haben dann, neben den anderen Symptomen und der fortschreitenden Kachexie, keine große Bedeutung. Die Verabfolgung von Schilddrüsenpräparaten trägt aber oft viel zur Erleichterung der Patienten bei. Interessant ist, daß nicht so selten Strumen bei Individuen mit ausgesprochenem Hypothireoidismus und auch bei Kretinen maligen degenerieren.

Häufiger sind, namentlich im Beginn einer Struma maligna, Symptome von Hyperthyreoidismus. Der Zusammenhang ist hier ein etwas verschiedener: bei maligner Entartung eines Teiles der Drüse oder Struma hypertrophiert der gesunde Teil kompensatorisch. Wird nun, wie gewöhnlich im Beginn maligner Strumen, eine energische Jodbehandlung eingeleitet, so sind die Bedingungen zur Entstehung von Hyperthyreoidismus gegeben. Ferner scheint eine gewisse Disposition der Struma Basedowiana papillomatosa zur malignen Entartung, namentlich in Form von Papillomen, vorhanden zu sein. Die Struma maligna tritt dann in Verlauf der Hyperthyreose auf, was anamnestisch nachgewiesen werden kann. Hingegen ist zu bemerken, daß maligne Degenerationen bei schwerem und namentlich lange dauerndem Basedow nicht beobachtet ist. Eine

Erklärung, wie die erstgenannte dürfte auch für die von *Takayashi* beschriebenen Hyperthyreosen bei Metastasen in der Schilddrüse, nach primären Tumoren anderer Organe, gelten.

Differentialdiagnose.

In Betracht kommen hierbei nur die Blutungen in die Struma und die chronischen Entzündungen. Die akute Entstehung der Blutung ist als plötzliche Vergrößerung eines Kropfes oder plötzliches Auftreten von Drucksymptomen bei bestehendem Kropf in der Anamnese charakterisiert, ferner dadurch, daß die akuten Erscheinungen in der Folge eher etwas zurückgehen. Die Struma haemorrhagica hat keine derbe Konsistenz. In jedem Falle ist aber daran zu denken, daß gerade bei malignen Strumen auch Blutungen in die Struma vorkommen, so namentlich bei Sarkomen, die sich in Cystenwandungen oder in degenerierten Knoten bilden, ferner bei Cystocarcinomen und namentlich Papillomen.

Die chronische Entzündung ist dadurch zu unterscheiden, daß sie meist beiderseitig ist, nicht umschrieben, die ganze Struma betreffend, wenn auch einen Lappen mehr als den andern. Die Konsistenz der Strumitis chronica fibrosa ist viel härter als die der malignen Struma, die Strumitis chronica simplex zeigt meist Druckempfindlichkeit und ist diffus, die Strumitis chronica lymphomatosa dürfte durch den Blutbefund zu unterscheiden sein.

Verlauf.

Von ganz besonderer Bedeutung sind die Metastasen der Struma maligna. Sie kommen auf dem Lymph- und Blutwege zu stande. Ganz besonders ist der letztere Weg bevorzugt wegen der schon genannten engen Beziehung der Zellen zu den Gefäßen und dem Gefäßreichtum der Schilddrüse und Struma. Besonders charakteristisch und von den malignen Tumoren anderer Organe abweichend ist die Neigung der Struma maligna zur Metastasenbildung in den Knochen. Die carcinomatöse Struma hat noch größere Neigung zu Knochenmetastasen als die sarkomatöse.

Die Struma carcinomatosa macht Knochenmetastasen der Häufigkeit nach im Schädel, Sternum, Rippen, Kiefer, Wirbel, anderen Knochen. Die Struma sarcomatosa: in Sternum, Rippen, langen Röhrenknochen, Scapula, anderen Knochen.

Namentlich angesichts der oft frühen Knochenmetastasen, zumal bei der wuchernden Struma und angesichts der metastasierenden Kolloidstruma, wird der Arzt und noch mehr der Patient oft erst durch die Knochenmetastase auf die Struma maligna aufmerksam. Jeder wachsende Knochentumor, aber vor allem Schädeltumoren, müssen ohneweiters den Verdacht auf eine Struma maligna erwecken. Bei den anfänglich isolierten Knochenmetastasen sind Fälle von radikaler Heilung durch Entfernung der Struma und der Metastase bekannt (*Kocher*).

Die häufigste Metastase der Struma maligna ist jedoch nicht die Knochen-, sondern die Lungenmetastase. Die Knochenmetastase wurde, ihrer praktisch viel größeren Bedeutung gemäß, zuerst besprochen.

Nach Lungen und Knochen treten die Metastasen am häufigsten in Leber, Nieren, Pleuren, dann in anderen Geweben auf.

Die Lymphdrüsenmetastasen sind bei Sarkom etwas seltener als bei Carcinom, d. h. sie kommen später zur klinischen Beobachtung. Wir finden sie in den Glandulae: jugulares prof., cervicales prof., inf. et sup., supra-, sub- und infraclaviculares, mediastinales, bronchiales, cardiacae, axillares, submandibulares, sublinguales.

Blut- und Lymphwegmetastasen zeigen für alle Formen der Struma maligna genau denselben Bau wie die Primärtumoren.

Der letale Ausgang erfolgt durch Erstickung, durch fortschreitende Metastasen, durch direktes Einwachsen in die Gefäße und Geschwulstthrombose und Embolie, durch Komplikationen, namentlich der Luftwege.

Vorkommen.

Struma maligna kommt in jedem Alter vor. Das Carcinom vorzüglich vom 40. zum 60. Jahre, das Sarkom mehr früher. Frauen werden häufiger befallen. Jedoch ist es von großem Interesse, daß das Vorkommen der Struma maligna lange nicht so viel häufiger Frauen betrifft als Männer, als dies für die Struma benigna der Fall ist.

Therapie.

Wie eingangs gesagt, ist die Therapie der Struma maligna eine rein chirurgische. Sie ist nur als Frühoperation von Erfolg gekrönt. Immerhin hat es sich gezeigt, daß nach Entfernung des Primärtumors die nichtchirurgische Therapie der inoperablen Metastasen, wenigstens vorübergehende, Erfolge zeitigen kann. Es handelt sich hier um Darreichung von Schilddrüsenpräparaten und Arsen, um Röntgenbestrahlung, Radium- und Thorium X-Behandlung. Ist also der Primärtumor operabel, ohne daß durch die Operation und ihre nötigen Nervenverletzungen dauernde Schädigung eintreten muß, so kann eine Operation auch bei schon vorhandenen Metastasen angeraten werden. Operation der Metastasen bei inoperablem Primärtumor ist nur ausnahmsweise indiziert.

Die interne Behandlung inoperabler maligner Strumen hat bis zur Stunde noch gar nichts Ersprießliches geleistet. Palliativoperationen, namentlich Tracheotomie, geben, abgesehen davon, daß sie oft unmöglich ausführbar sind, ganz vorübergehenden Erfolg und haben Komplikationen zur Folge. Nur bei bestimmten Tumoren, dem Cystopapilloma malignum oder Cystocarcinoma, ist, bei unmöglicher radikaler Entfernung, ein Evidement nach *Kocher* mit nachheriger Kauterisation und Röntgen- oder Radiumbehandlung hie und da von gutem, auch dauerndem Erfolg.

Literatur: [1] *Coindet,* Découverte d'un nouveau reméde contre la goitre. Bibl. univ. **1820,** 14. — [2] *Th. Kocher,* Über Cachexia strumipriva. A. f. kl. Chir. XXIX, 2. — [3] *Baumann,* Der Jodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Tieren. Zt. f. phys. Ch. XXII, 1. — [4] *Bircher,* Der endemische Kropf etc. Basel **1883.** — [5] *Th. Kocher,* Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. Bern **1889.** — [6] *Ewald,* Die Erkrankungen der Schilddrüse etc. Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther. **1909,** XXII. — [7] *Lustig,* Die Ätiologie des endemischen Kropfes. Verh. d. X. Int. Kongr. Berlin **1890,** II. — [8] *Carle,* Die Ätiologie des endemischen Kropfes. Rif. med. 1888, S. 191. — [9] *Grassi* u. *Munaron,* Rendi conti della reale Academia de Lincei. **1903/04,** XII, XIII. — [10] *Marine,* Observations and Experiments etc. J. of exp. Med. **1910,** XII; **1911,** XIII. — [11] *Repin,* Les eaux goitrijeunes. Rev. d'Hyg. Paris **1911,** XXIII. — [12] *Bérard* et *Thévenot,* Notes sur l'étiologie du goitre. Compt. rend. soc. de biol. Paris **1907,** LXII. — [13] *Lücke,* Die Krankheiten der Schilddrüse. Pitta u. Billroths Handb. für Chir. Stuttgart **1875.** — [14] *Bauer,* Klinische Untersuchungen über den endemischen Kropf. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. **1912,** XXIX. — [15] *Creswell, W. Howle,* Endemic Goitre. Austrial med. Gaz. **1913,** XXXIII, Nr. 15. — [16] *Mc Carrison,* The etiology of endemic goitre. John Bale Sons, London **1913.** — [17] *Schlagenhofer* u. *Wagner v. Jauregg,* Beiträge zur Ätiologie und Pathologie des endemischen Kretinismus. Wien **1910.** — [18] *Schittenhelm* u. *Weichardt,* Der endemische Kropf. Julius Springer, Berlin **1912.** — [19] *Hesse,* Die Verbreitung des Kropfes im Königreich Sachsen etc. D. A. f. kl. Med. **1911,** CII. — [20] *Lobenhoffer,* Verbreitung des Kropfes in Unterfranken. Mitt. a. d. Gr. **1912,** XXIV, 475. — [21] *Johannesen,* Strumaets Aetiologishe forhold of udbredelse i Norge. Kristiania **1889.** — [22] *Philippe,* Über sog. Kropfwasser vom Standpunkte des Chemikers. Bern **1914;** Mitt. a. d. Geb. d. Lebensmitteluntersuchung u. Hygiene. — [23] *Taussig,* Die Infektionstheorie des Kropfes und des Kretinismus. Rep. d. prakt. Med. Berlin **1912,** IX, 10. — [24] *Hirschfeld* u. *Klinger,* Epidemiologische Untersuchungen über den endemischen Kropf. A. f. Hyg. **1913,** LXXXI, H. 2 u. 3; Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. Ebenda **1915,** LXXXV, H. 4. — [25] *Wegelin,* Zur Histogenese des endemischen Kropfes. Korr. f. Schw. Ä. **1912,** 42. — [26] *Kutschera,* Die Ätiologie des Kropfes und des Kretinismus. Der Amtsarzt **1911,** Nr. 12. — [27] *Stiner,* Die Sterilisation des Trinkwassers etc. Korr. f. Schw. Ä. **1913;** Militärärztliche Beilage Nr. 3. — [28] *Pagenstecher,* Über das Vorkommen des endemischen Kropfes etc. J. F. Bergmann, Wiesbaden **1914.** — [29] *Sievers,* Beitrag zur Kenntnis der Struma in Finnland. Finska liikerre allskapits Handligar **1894,** 3. — [30] *Zoege,* Die Ausbreitung des Kropfes in den Ostseeprovinzen. D. Zt. f. Chir. **1894,** XXXIX. — [31] *St. Lager,* Causes du crétinisme et du goitre endémique. Baillière, Paris **1867.** — [32] *A. Hirsch,* Kropf und Kretinismus. Handb. d. histologisch-geographischen Path. Stuttgart **1883,** II, S. 83. — [33] *Messerli,* Le goitre endémique etc. Edwin Frankfurter, Lausanne **1916.** — [34] *Wilms,* Experimentelle Erzeugung und Ursache des Kropfes. D. med. Woch. **1910,** XXXVI, S. 604. — [35] *Blum,* Neue experimentelle Wege zur Erkenntnis und Behandlung von Krankheiten etc. Virchows A. **1900,** CLVII. — [36] *Carlos Chagos,* Novo Tripanozomioze humana. Mem. do Istituto Oswaldo Chagas **1909,** 2. — [37] *De Quervain,* Die akute nichteitrige Thyreoiditis. Mitt. a. d. Gr. **1905,** II. Suppl. — [38] *Clerc,* Die Schilddrüse im hohen Alter. Inaug.-Diss. Bern. J. F. Bergmann, Wiesbaden **1912.** — [39] *Plehn,* Bösartiger Kropf bei Salmoniden. Allg. Fischerztg. München **1902.** — [40] *Pick,* Der Schilddrüsenkrebs bei Salmoniden. Berl. kl. Woch. **1905.** — [41] *Cameron* u. *Vincent,* Note on an enlarged thyroid occuring in an elasmobranch fish. Journ. of med. res. **1915,** XXVII. — [42] *Marsh* u. *Vonwiller,* Thyroid tumour in the sea bass. J. of cancer res. **1916,** I. — [43] *Gaylord* u. *Marsh,* Carcinoma of the thyroid in the salmonoid fishes. Washington **1914.** — [44] *Marine* u. *Lenhart,* Osservations and experiments on the so called thyroid carcinoma of brook trout. Departm. of fisheries. **1910,** Bull. 7; Journ. of exp. med. **1911,** XIII. — [45] *Breitner,* Kritische und experimentelle Untersuchungen über die kropfigen Erkrankungen der Schilddrüse. Mitt. a. d. Gr. XXV, H. 5. — [46] *Dieterle, Hirschfeld* u. *Klinger,* Epidemiologische Untersuchungen über den endemischen Kropf.

A. f. Hyg. **1913**, LXXI. — [47] *Blauel* u. *Reich*, Versuche über künstliche Kropferzeugung. B. z. kl. Chir. **1913**, LXXXIII. — [48] *Landsteiner, Schlagenhofer* u. *Wagner v. Jauregg*, Experimentelle Untersuchungen über den endemischen Kropf. Ber. d. kais. Akad. d. Wiss. Wien **1914**, CXIII. — [49] *Grassi*, Sulla etiologia del gozzismo. Rom **1914**. — [50] *E. Bircher*, Zur experimentellen Erzeugung der Struma etc. D. Zt. f. Chir. **1910**, CIII. — [51] *Sasaki*, Zur experimentellen Erzeugung der Struma. D. Zt. f. Chir. **1912**, CXIX. — [52] *Davidsohn*, Berl. kl. Woch. **1911**, 46. — [53] *Klöppel*, Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen. Zieglers B. **1910**, IL. — [54] *Hesselberg*, Die menschliche Schilddrüse in der fötalen Periode etc. Inaug.-Diss. Bern; J. F. Bergmann, Wiesbaden **1910**. — [55] *Isenschmid*, Zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter. Inaug.-Diss. Bern; J. F. Bergmann, Wiesbaden **1910**. — [56] *Sanderson*, Die Schilddrüse vom 15. bis 25. Lebensjahr. Inaug.-Diss. Bern; J. F. Bergmann, Wiesbaden **1911**. — [57] *Wölfler*, Über die Entstehung und den Bau des Kropfes. A. f. kl. Chir. 1883, XXIX. — [58] *Billroth*, Über fötales Drüsengewebe in Schilddrüsengeschwülsten. Müllers A. f. Anat. u. Phys. **1856**. — [59] *Hitzig*, Beiträge zur Histologie und Histogenese der Struma. A. f. kl. Chir. **1891**, XLVII. — [60] *Michaud*, Zur Histogenese der Struma nodosa. Virchows A. **1906**, CLXXXVI. — [61] *E. Bircher*, Weitere histologische Befunde bei durch Wasser erzeugten Rattenstrumen etc. D. Zt. f. Chir. **1911**, CXII. — [62] *Wegelin*, Die experimentelle Kropfforschung. Mitt. d. Naturf.-Ges. in Bern **1917**. — [63] *Hunziker*, Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. A. Francke, Bern **1915**. — [64] *Valentin*, Der Einfluß letaler Verbrennungen auf das histologische Bild der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Bern **1908**. — [65] *Wanner*, Einfluß der akuten Anämie auf das histologische Bild der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Bern 1899. — [66] *Guthrie*, The effect of Anaemia and of double Hyperaemia on hyperplastic goitre. Proc. of Soc. for Exp. Biol. and Med. **1910**, VII, S. 45. — [67] *Sultan*, Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüsenfunktion. A. f. kl. Chir. **1901**, S. 620. — [68] *Lüthi*, Über venöse Stauung der Hundeschilddrüse. Inaug.-Diss. Bern **1905**. — [69] *Gutknecht*, Die Histologie der Struma. Virchows A. **1885**, IC. — [70] *Zielinska*, Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und Hundes. Virchows A. **1894**, CXXXVI. — [71] *Monogenow*, Kolloidretention in den Knotenkröpfen. Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. XXIV, Nr. 4. — [72] *Roos* u. *Nagel*, Versuche über experimentelle Beeinflußbarkeit des Jodgehaltes der Schilddrüse. A. f. Anat. u. Phys. **1902**; Zt. f. phys. Ch. XXI, XXII, XXV, XXVIII. — [73] *Fonio*, Über den Einfluß von Basedow- und Kolloidstrumapräparaten etc. Inaug.-Diss. Bern **1911**. — [74] *A. Kocher*, Über die Wirkung von Schilddrüsenpräparaten auf Schilddrüsenkranke. Mitt. a. d. Gr. **1916**, XXIX, H. 2. — [75] *Chvostek*, Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Enzykl. d. kl. Med., Innere Sekretion. Julius Springer, Berlin **1917**. — [76] *Th. Kocher*, Über Krankheitssymptome bei Schilddrüsenerkrankungen geringen Grades. Nobelkonferenz Stockholm **1909**. — [77] *Bauer*, Die konstitutionelle Dispostion zu inneren Krankheiten. Julius Springer, Berlin **1917**. — [78] *Sehrt*, Die Beziehungen der Schilddrüseninsuffizienz zu den nervösen Beschwerden etc. der Frau. M. med. Woch. **1914**, 61. Jahrg., Nr. 8. — [79] *Bauer*, Über organabbauende Fermente bei endemischem Kropf. Wr. kl. Woch. **1913**, 26. Jahrg., Nr. 16. — [80] *Th. Kocher*, Die Pathologie der Schilddrüse. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. München **1906**. — [81] *Kraus*, idem, ibidem. — [82] *Minnich*, Das Kropfherz. Deuticke, Wien **1902**. — [83] *Blauel*, M. med. Woch. **1910**, I. — [84] *Bauer*, Die Herzstörungen bei endemischem Kropf. D. med. Woch. **1912**, 38, S. 1966; *Bauer* u. *Heim*, Über Röntgenbefunde bei Kropfherzen. D. med Woch. **1912**, 38, S. 2213. — [85] *E. Bircher*, Experimenteller Beitrag zum Kropfherz. Med. Kl. **1910**; Weitere histologische Befunde etc. D. Zt. f. Chir. **1911**, CXII, S. 368. — [86] *Stroebel*, Über Herzvergrößerungen bei experimentellen Trachealstenosen etc. Zt. f. d. ges. exp. Med. **1913**, 1, S. 15. — [87] *v. Volckamer*, Beitrag zu den Beziehungen zwischen Struma und Herz. Diss. Erlangen. — [88] *Roemhold*, Der gastrokardiale Symptomenkomplex etc. Zt. f. phys. diät. Ther. **1912**, XVI, H. 6. — [89] *Andrassy*, Über Kropf und Kropfherz. B. z. kl. Chir. **1916**, CIV, H. 1. — [90] *Simmonds*, Über lymphatische Herde in der Schilddrüse. Virchows A. **1911**, CCXI. — [91] *Groß*, Die Lähmung des rechten Halssympathicus durch Schußver-

letzung. M. med. Woch. 14. Aug. 1917. — [92] *Cordua*, Verh. d. D. Ges. f. Chir. 1896, S. 127. — [93] *Walther*, Cpt. rd. d. Soc. de Chir. de Paris 1901, XXVII, S. 813. — [94] *Simon*, Über einen Fall von Riedelscher Struma, nach Strumektomie aufgetreten. B. z. kl. Chir. 1913, 83, S. 149. — [95] *Delore* et *Alamartine*, La Thyreoidite ligneuse. Rev. de Chir. Juli 1911, XLIV. — [96] *Vogel*, Beiträge zur pathologischen Histologie der Schilddrüse. Virchows A. 1914, CCXVII, H. 2. — [97] *de Coulon*, Über die Thyreoidea und Hypophysis der Kretinen. Virchows A. 1897, CXLVII. — [98] *Getzowa*, Über die Thyreoidea von Kretinen und Idioten. Virchows A. 1905. CLXX. — [99] *v. Werdt*, Über Lymphfollikelbildung in Strumen. Frankf. Z. f. Path. 1911, VIII, H. 3. — [100] *Kappis*, Über Lymphocytose des Blutes bei Basedow und Struma. Mitt. a. d. Gr. 1910, XXI. — [101] *Tomaselli*, La tiroidite lignea. Gaz. int. di med. chir. 1913, Nr. 18, 20, 21, 22. — [102] *Tixier* et *Savy*, Tuberculose thyreoidienne folliculaire a forme de thyreoidite ligneuse. Lyon chir. 1913, 9. — [103] *Riedel*, Die chronische zur Behandlung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. Verh. d. D. Ges. f. Chir. 1896; 1897. — [104] *Tailhefer*, Inflammation chronique primitive cancériforme de la glande thyreoïde. Rev. de Chir. 1898, Nr. 3. — [105] *Ricard*, Note sur une variété de dégénérescence fibreuse du corps thyroide. Bull. et mem. de la loc. de Chir. 1901, S. 758. — [106] *Silatschek*, Über einen Fall von eisenharter Strumitis. B. z. Chir. 1910, 67, S. 590. — [107] *Spannaus*, Die Riedelsche Struma. B. z. Chir. 1910, 70, S. 611. [108] *Hashimoto*, Zur Kenntnis der lymphomat. Veränderung der Schilddrüse. A. f. kl. Chir. XCVII, H. 1. — [109] *Simon*, Über einen Fall von Riedelscher Struma. B. z. kl. Chir. 1913, LXXXIII, Nr. 1. — [110] *Silatschek*, Über einen Fall von eisenharter Struma. B. z. kl. Chir. LXVII, S. 590. — [111] *Meyer*, Thyreoiditis chron. maligna. Senkenberg, Pathol. Inst. Frankfurt. — [112] *Murray* u. *Southam*, A case of ligneous thyreoiditis. Lanc. 1912, 1, 18. — [113] *Weitzel*, Thyreoidite tuberculeuse. Bull. méd. 1913, 27. Jahrg., Nr. 34. — [114] *Rojer* et *Garnier*, La sclérose du corps thyroide chez des tuberculeux. Soc. de Biol. 30. Juli 1898; Presse méd. 1899. — [115] *Ruppaner*, Über tuberkulöse Strumen. Frankf. Z. f. Path. 1908, II. — [116] *Sarbach*, Das Verhalten der Schilddrüse bei Infektionen und Intoxikationen. Mitt. a. d. Gr. 1905, XV. — [117] *P. Bruns*, Struma tuberculosa. B. z. Chir. X. — [118] *Hedinger*, Zur Lehre der Schilddrüsentuberkulose. D. Z. f. Chir. 1912, CXVI. — [119] *v. Schiller*, Kalter Absceß in der Glandula thyreoidea. Wr. kl. Woch. 1908, Nr. 30. — [120] *Rokitansky*, Schilddrüsentuberkulose. Lehrb. d. path. Anat. 1859, III, 3. Aufl. — [121] *Morin*, Tuberculose et Glande thyreoide. Pr. méd. 29. Sept. 1906. — [122] *Betz*, Der symptomatische Kropf der Lungentuberkulose. Memorabilien, Heilbronn 1873. — [123] *Hamburger*, Über das Verhältnis des Kropfes zur Tuberkulose. Viert. f. prakt. Heilk. 1853. — [124] *Charrin*, Corps thyroide et tuberculose. Soc. de biol. Okt. 1898. — [125] *Costa*, Tuberculose inflammatoire d'origine tuberculeux. Thèse de Lyon 1905. — [126] *Hufnagel*, Basedow im Anschluß an tuberkulöse Erkrankungen. M. med. Woch. — [127] *Bialokur*, Basedowsymptome als Zeichen tuberkulöser Infektion etc. Zt. f. Tub. 1910, S. 567. — [128] *Saathoff*, Thyreose und Tuberkulose. M. med. Woch. 1913, Nr. 5. — [129] *Brandenstein*, Basedowsymptome bei Lungentuberkulose. Berl. kl. Woch. 1912, Nr. 39. — [130] *Giraud*, Le corps thyroide des tuberculeux. Thèse de Paris 1908. — [131] *Vitry* et *Giraud*, Recherches histologiques et chimiques sur le corps thyreoide des tuberculeux. Rev. de tub. 1909, S. 261. — [132] *Uemura*, Die Tuberkulose der Schilddrüse etc. D. Z. f. Chir. 1907, XC, H. 3—4. — [133] *Arnd*, Beitrag zur Klinik der Schilddrüsentuberkulose. D. Z. f. Chir. 1912, CXVI. — [134] *Ast*, Über einen Fall von Tuberkulose der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Erlangen 1906. — [135] *Chiari*, Über Tuberkulose der Schilddrüse. Wr. med. Jahrb. 1878. LXIX. — [136] *Clairmont*, Zur Tuberkulose der Schilddrüse. Wr. kl. Woch. 1902, Nr. 48. — [137] *Cohnheim*, Über die Tuberkulose der Thyreoidea. Virchows A. 1867, XXXIX. — [138] *Creite*, Über tuberkulöse Strumen, B. z. kl. Chir. 1912, LXXVIII. — [139] *Fraenkel*, Die Schilddrüsentuberkulose. Virchows A. 1886, CIV. — [140] *Gebele*, Über Schilddrüsentuberkulose. M. med. Woch. 1913, Nr. 30. — [141] *Pollag*, Über die Tuberkulose der Schilddrüse. B. z. Kl. d. Tub. 1915, XXVII, H. 2. — [142] *Coudray*, De l'influence des maladies infectieuses sur la glande thyroide. Thèse de Montpellier 1909. — [143] *Gabourd*, Goitres d'origine tuberculeux. Soc.

de méd. de Lyon 1905. — [144] *Shimodaira*, Experimentelle Untersuchungen über die Tuberkuloseinfektion der Schilddrüse. D. Z. f. Chir. 1911, CIX. — [145] *Tomellini*, Experimentelle Untersuchungen über die Tuberkulose der Schilddrüse. B. z. path. Anat. u. Allg. Path. 1905, XXXVII. — [146] *Morgenstern*, Beitrag zum Bilde der Schilddrüsentuberkulose. Inaug.-Diss. München 1913. — [147] *Didier*, De la tuberculose primitive folliculaire de la glande thyreoide. Thèse de Lyon 1913. — [148] *Poncet*, Syphilis du corps thyroide. Sem. méd. 5. Juni 1912, Nr. 23. — [149] *Sébileau*, 2 cas de syphilis du corps thyroide. Sem. méd. 1911, S. 586. — [150] *Kashiwamura*, Die Schilddrüse bei Infektionskrankheiten. Virchows A. 1901, CLXVI. — [151] *Engel-Reimers*, Strumitis bei Syphilis. Schmidts Jahrb. 1895, 247. — [152] *Fraenkel*, Über Tracheal- und Schilddrüsensyphilis. D. med. Woch. 1887, Nr. 48. — [153] *Küttner*, Struma syphilitica. B. z. kl. Chir. 1898, XXII. — [154] *Schuster*, Über 2 Fälle von Strumitis auf luetischer Basis. Inaug.-Diss. München 1910. — [155] *Busch*, Zur Frage der Schilddrüsenveränderungen bei hereditärer Lues. Russ. Arzt 1913, XII, Nr. 1. — [156] *Favre* u. *Savy*, Syphilis thyreoidienne, ses analogies histologiques avec la tuberculose. Lyon chir. 1913, IX, Nr. 5. — [157] *Langhans*, Die epithelialen Formen der Struma maligna. Virchows A. 1907, CLXXXIX. — [158] *Th. Kocher*, Zur klinischen Beurteilung der bösartigen Geschwülste der Schilddrüse. D. Z. f. Chir. 1907, XCI. — [159] *Limacher*, Über Blutgefäßendothelien der Struma etc. Virchows A. 1898, CLI. — [160] *Frattin*, Contributo alla istologia degli endotheliomi dei vasi sagnuini. A per le sc. med. 1901, XXV. — [161] *Hedinger*, Zur Lehre der Struma sarcomatosa. Frankf. Zf. t. Path. 1909, III, H. 3. — [162] *Ehrhardt*, B. z. kl. Chir. XXXV. — [163] *Th. Kocher jun.*, Virchows A. CLV. — [164] *Getzowa*, Virchows A. CLXXXVIII. — [165] *v. Eiselsberg*, Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. A. f. kl. Chir. XLVI u. XLVIII. — [166] *Züllig*, Über Papillome der Schilddrüse. Virchows A. 1910, CCI. — [167] *Patel*, Tumeurs benignes du corps thyroide etc. Rev. de Chir. 1904, H. 3. — [168] *Regensburger*, Schilddrüsenmetastasen in Knochen. Berl. kl. Woch. 1912, Nr. 33. — [169] *Middeldropf*, Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. A. f. kl. Chir. XLVIII. — [170] *Crone*, Über Strumametastasen. B. z. kl. Chir. 1914. — [171] *Zehbe*, Zur Frage der bösartigen Epithelgeschwülste der Schilddrüsen. Virchows A. XCVII, H. 2. — [172] *Bigler*, Über Herzstörungen bei endemischem Kropf. Festschr. f. Bircher. Lauppsche Buchhandlung, Tübingen 1914. — [173] *Herz*, Kropfherz, Myomherz, Klimakterium. Wr. med. Woch. 1913, 63, Nr. 12. — [174] *Oppikofer*, Paraffinausgüsse von Larynx und Trachea bei strumöser Bevölkerung. A. f. Laryng. XXVI, H. 2.

Pluriglanduläre Insuffizienz endokriner Blutdrüsen — multiple Blutdrüsensklerose.

Von Prof. Dr. **Theodor Brugsch**, Berlin.

Im Jahre 1907 haben *Claude* und *Gougerot* unter der Bezeichnung „Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne" ein Krankheitsbild beschrieben, dem im wesentlichen eine Erkrankung mehrerer Blutdrüsen zu gleicher Zeit zu grunde liegt und dessen Symptome gewissermaßen als Interferenz des Ausfalles oder der verminderten Leistung der erkrankten inneren Drüsen angesehen werden muß; die Berechtigung zur Aufstellung eines solchen Krankheitsbildes hat sich in der Folge gezeigt, indessen muß *Falta* nach der Richtung hin zugestimmt werden, daß die Namensgebung für das Krankheitsbild durch die Franzosen eine nicht logische ist. Es muß, schon um Verwirrungen zu vermeiden, unterschieden werden zwischen der „Erkrankung" als solcher und zwischen der fehlerhaften Organfunktion. Das zu grunde liegende Erkrankungsbild ist das einer multiplen Blutdrüsensklerose (*Falta*), eine Namensgebung, deren Annahme durchaus berechtigt ist, während die sich manifestierende Funktionsstörung mehrerer Drüsen die pluriglanduläre Insuffizienz ist, die sich in manchen Fällen auch durchaus ohne jede Beziehung zu einer multiplen Blutdrüsensklerose vorfinden kann. Aus diesem Grunde werden wir auch die Funktionsstörung im Sinne einer pluriglandulären Insuffizienz getrennt von der multiplen Blutdrüsensklerose besprechen.

Das harmonische Wechselspiel innerer Drüsen, deren Zusammenwirken fast vergleichbar ist dem Ineinandergreifen der Zähne und Räder eines Uhrwerkes, macht es von vornherein wahrscheinlich, daß die Funktionsstörung einer endokrinen Drüse auch solche anderer nach sich zieht, obzwar damit durchaus nicht zum Ausdruck gebracht werden soll, daß stets die korrelative Funktionsstörung nach der negativen Seite hin gerichtet ist. Im Gegenteil ist es anzunehmen, daß zunächst kompensatorische Ausschläge in positiver Richtung hin erfolgen, später dann negative als Erschöpfungsfolgen. So sei z. B. nur als besonders sinnfällig auf die mangelnde Geschlechtsentwicklung und das Fehlen der Schamhaare beim infantilen Myxödem verwiesen. Ebenso kombinieren sich Formen des Zwergwuchses, die auf dem Boden eines Hypopituitarismus zu stande kommen, mit Störungen der Genitalentwicklung. Ähnlich

liegen gewisse Genitalentwicklungsstörungen beim Riesenwuchs, der ebenfalls auf hypophysäre Störungen zurückzuführen ist. Sind hier die Beziehungen auf den ersten Blick zu demonstrieren, so sind solche anderseits auch bei endokriner Drüsenstörung zu finden, die nach der Entwicklung des Individuums zu stande gekommen sind, z. B. bei Morbus Basedow, Morbus Addison, ja selbst beim Kropfherz, indem z. B. auf Menstruationsanomalien bei diesen Erkrankungen hingewiesen sein mag. Quantitativ-qualitative Präzisierungen dieser Störungen sind allerdings bis jetzt nicht möglich. Es soll auch nicht verschwiegen werden, daß noch viel Hypothetisches in dem Kapitel „Pluriglanduläre Insuffizienz endokriner Drüsen" liegt. So z. B. wenn *Wiesel* dem Status thymico-lymphaticus eine pluriglanduläre Insuffizienz unterlegt, mit besonderer Betonung der Insuffizienzerscheinungen der Nebennieren, ebenfalls wenn *Goldstein* beim Eunuchoidismus eine angeborene Hypoplasie mehrerer Blutdrüsen annimmt, besonders im Hinblick auf die Verschiedenheit des sich bietenden Gesamtbildes beim Eunuchoidismus und mit Rücksicht auf das häufige Antreffen einer kleinen Sella turcica bei dieser Erkrankung. Man kann allerdings auch hier wieder gewissermaßen die Basis bzw. den Übergang zu der multiplen Blutdrüsensklerose naturgemäß nur hypothetisch annehmen. Man kann auch *Bauer* zustimmen, wenn er hierzu sagt:

„Tatsächlich sind ja auch klinisch die Grenzen zwischen dem sog. Späteunuchoidismus einerseits, d. h. dem Auftreten des Hypogenitalismus mit seinen Folgeerscheinungen in einem bereits ausgereiften Organismus mit voll entwickelten Keimdrüsen, und den pluriglandulären Krankheitssyndromen anderseits keine scharfen. Speziell in denjenigen Fällen, wo gar keine halbwegs zureichende exogene Ätiologie nachzuweisen ist, wo gewissermaßen ein heterochromer partieller Senilismus der Keimdrüsen der Atrophie des Genitales, der Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere, dem Auftreten der Adipositas zu grunde liegt, da ist die Annahme einer ab origine minderwertigen Anlage der Keimdrüsen schwer zu umgehen, eine Annahme, die für das gesamte Blutdrüsensystem in einer Reihe von Fällen pluriglandulärer Krankheitsbilder schon von *Claude* und *Gougerot* gemacht und besonders von *Wiesel* im Rahmen des Status hypoplasticus vertreten ist. Es ist auch *Falta* beizustimmen, wenn er die Möglichkeit vorübergehender Insuffizienzerscheinungen mehrerer Blutdrüsen bei noch in der Entwicklung begriffenen Organismen minderwertig veranlagtem endokrinen Apparat in Erwägung zieht."

Wenn schließlich *Enriquez* und *Sicard* den „Arthritisme", jenen Wechselbalg der Klinik ohne Daseinsberechtigung, mit pluriglandulären Anomalien in Zusammenhang bringt, so ist darüber weiter kein Wort zu verlieren. Daß aber anderseits gewisse Störungen am Skelettsystem mit endokrinen pluriglandulären Insuffizienzerscheinungen in Zusammenhang stehen, ist nicht von der Hand zu weisen. Die eigentümlichen Arthritis deformans-Erscheinungen nach dem Klimakterium bei Frauen lassen schon solche Beziehungen als wahrscheinlich annehmen, umsomehr als auch eine Schilddrüsentherapie hier oft von ausgezeichnetem Erfolge begleitet ist, besonders deutlich sind sie aber für zwei

Knochenstörungen, die rhachitische und osteomalacische Knochenerkrankung, die *Bauer* als in ihrem Wesen identisch zusammenfaßt (als Dissoziation zwischen Knochengewebsapposition und Kalkapposition), wobei er geneigt ist, diese „calciprive Osteopathie" als vegetative Folgeerscheinungen einer pluriglandulären Insuffizienz anzusehen. In der Tat sprechen die experimentellen und pathologisch-anatomischen wie klinischen Befunde (Beziehung von Rhachitis zu Tetanie, desgleichen zu der Osteomalacie), die man an Epithelkörperchen und Thymus erhoben hat, ferner die Tatsache der günstigen Wirkung der Eierstockexstirpation bei Osteomalacie sehr zu gunsten einer solchen Annahme.

Man sieht also, der Topf für die pluriglanduläre Blutdrüseninsuffizienz ist sehr groß, man kann in ihn vieles hineinbringen. Die Aufgabe der Klinik ist es, im Verein mit der experimentellen Forschung und den Ergebnissen der pathologischen Anatomie zu ordnen und zu präzisieren. Die Hypothese kann dabei nicht entbehrt werden, auch wenn sie manchmal ein falscher Wegweiser ist.

Das Krankheitsbild der **multiplen Blutdrüsensklerose**, dem ebenfalls eine pluriglanduläre Insuffizienz zu grunde liegt, beruht auf einer fortschreitenden Sklerose und Atrophie gewöhnlich mehrerer Blutdrüsen, wobei meist nach *Falta* Schilddrüse, Keimdrüsen, Hypophyse und Nebennieren ergriffen werden. Daraus leitet sich schon ab, daß sich Erscheinungen von Hypothyreose, Hypogenitalismus, Hypopituitarismus und Symptome der *Addison*schen Krankheit zu einem Bilde kombinieren müssen, ohne notwendigerweise zwangsweise Prävalenz bestimmter Erscheinungen. Es ist auch verständlich, und darin muß man *Claude* und *Gougerot* recht geben, daß viele der unter diese Erkrankung fallenden Fälle ehedem als Myxödem oder Infantilismus ihre Gruppierung gefunden haben, ganz besonders aber ist die Abgrenzung durchzuführen gegenüber dem Eunuchoidismus, u. zw. jener Form, die nach der vollen Entwicklung spät einsetzt und infolgedessen von *Falta* als Späteunuchoidismus bezeichnet wird. Es erübrigt sich hier, genauer auf die Charakterisierung des Späteunuchoidismus bzw. Eunuchoidismus einzugehen, indem auf die Ausführungen von *Peritz* in diesem Bande (s. den Artikel „Infantilismus") verwiesen werden kann.

Bei der multiplen Blutdrüsensklerose ist der vorhandene Symptomenkomplex des Eunuchoidismus ganz besonders leicht irreführend, weil er semiologisch am meisten sinnfällig ist; beim Eunuchoidismus kommt es ja auch zur Genitalatrophie und zur Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere; indessen sieht der Eunuchoide meist jünger aus, der Kranke mit multipler Blutdrüsensklerose trotz der Bartlosigkeit meist älter, weil hier sich Kachexie und (meist) Anämie vorfindet, im Gegensatz zur Adipositas der Eunuchoiden. Dazu kommt bei der multiplen Blutdrüsensklerose nicht nur Haarausfall an Gesicht, Stamm und Extremitäten, Schütterwerden des Haupthaares, sondern auch fleckenweises Ausfallen der Wimpern und Augenbrauen. Ferner ist nach *Falta* charakteristisch Brüchigkeit der Nägel,

Lockerung der Zähne mit Abschleifen der Zahnkronen. Die Haut im Gesicht ist gedunsen, auch an den Händen zeigt sie Veränderungen mit myxödematösen Zügen; häufig ist sie am ganzen Körper trocken und schilfert. Mitunter zeigt sie Pigmentierungen an Druckstellen der Haut oder mehr diffus. Nie fehlen nach *Falta* Apathie, Adynamie, Hypotonie, Kopfdruck, Vergeßlichkeit, Neigung zu rheumatischen Schmerzen. Unschwer sind aus diesen Symptomen die Beziehungen zu Addison, Hypothyreose, Hypogenitalismus und Hypopituitarismus wiederzuerkennen. Auch Neigung zu tetanischem Krampf wird beschrieben. Das Blutbild zeigt Hyperleukocytose, Mononucleose, Hypereosinophilie, oft Polyurie (*Falta*).

Was den zu grunde liegenden anatomischen Prozeß betrifft, so wird er am einfachsten durch die Sklerose des Bindegewebes und die Parenchymatrophie erklärt, ein Vorgang, wie er wohl gewisse Ähnlichkeiten zeigt etwa mit der Atrophie in den Lymphdrüsen.

Ursache: „Anlage" (vergleiche unsere obigen Ausführungen), chronische Schädigungen toxischen Charakters, wobei der Tuberkulose eine dominierende Rolle beigelegt wird, nicht minder der Syphilis, aber auch anderen Infekten. Der Verlauf pflegt in die Länge gezogen zu sein, die Prognose ist ungünstig, die Therapie machtlos. Die Zahl der bisher beobachteten und beschriebenen Fälle ist noch gering; eine Zusammenstellung findet sich bei *Falta* (s. Literatur).

Literatur: *Aucel* et *Bruin*, Acad. d. sc. Fév. **1904**. — *J. Bauer*, Konstitutionelle Disposition zu inneren Erkrankungen. **1917**, Julius Springer. — *Claude* et *Gougerot*, J. de phys. et path. gén. **1908**, S. 469—505; Rev. de méd. Okt. u. Nov. **1908**; Gaz des hop. **1912**, Nr. 57 u. 60. — *Falta*, Späteunuchoidismus und multiple Blutdrüsensklerose. Berl. kl. Woch. **1912**; Die Erkrankungen der Blutdrüsen. **1917**, Julius Springer. — *Wiesel*, Handbuch der Neurologie, herausgegeben von Lewandowsky, **1913**, IV.

Sachregister.

A.

Abmagerung, Abzehrung (s. a. Magerkeit, Kachexie) **401**.
— Basedowsche Krankheit und 773.
Acetonkörper 26.
— Ausscheidung im Hunger 410.
Acidosis 26, 30.
Acne, Fettsucht und 351.
Addisonsche Krankheit **581**.
— Anatomie 594.
— Arsentherapie 598.
— Asthenie (Adynamie) 596.
— Blut 596.
— chromaffines System 594.
— Gesamtumsatz 473.
— Hämochromatose 596.
— Herz 595, 596.
— Historisches 581.
— Impotenz 597.
— klinisches Bild 595.
— Koma und Konvulsionen 597.
— Lebensalter 594.
— Lebensdauer 597.
— Literatur 599.
— lymphatischer Apparat 594.
— Lymphocytose 596.
— Menstruationsanomalien 597.
— Nebennieren (s. a. diese).
— — Anatomie und Physiologie 582, 583.
— — Pathologie 589.
— Nebennierenerkrankungen (s. a. diese) 589.
— — akute 589.
— — angeborene 589.
— — chronische 590.
— — sekundäre 594.
— Nebennierentherapie 598.
— Nervensystem 597.
— Pathogenese 598, 599.
— Pigmentierung 597.
— Puls 596.
— Remissionen 598.
— Stoffwechsel 597.
— Sympathicus und 595.
— Syphilis und 594.
— Temperatur 596.
— Therapie 598.
Addisonsche Krankheit,
— Toxizität von Milz-, Nebennieren und Leberextrakten 598.
— Tuberkulose und 594.
— Tumoren und 594.
— Verdauungstrakt 596, 597.
Adenoide Vegetationen, Basedowsche Krankheit und 780.
Adiposis dolorosa **360**.
Adipositas (s. a. Fettsucht) **297**.
Adrenalin,
— Auge und 455.
— Blut und 456.
— Chemie 451.
— Epithelkörperchen und 473.
— Gallensekretion und 456.
— Gefäße und 454.
— Harnsäureausscheidung und 456.
— Herz und 454.
— Körpertemperatur und 473.
— Lungen und 454.
— Magensekretion und 456.
— Nebennieren und 456.
— Nieren und 456.
— Pankreassekretion und 456.
— Pupille und 455.
— Schilddrüse und 473.
— Speicheldrüsen (Schleimdrüsen) und 455.
— Stickstoffumsatz und 456.
— Stoffwechsel und 456, 472, 473.
— sympathisches Nervensystem und 452, 454.
— Temperatur und 456.
— Uterus und 454.
— Verdauungskanal und 454.
— Wärmehaushalt und 588.
Adrenalinbehandlung bei Basedowscher Krankheit 871, 875.
Adrenalinglykosurie 7, 456, 468.
Adrenalinmydriasis 455.
Affekte, psychische, Basedowsche Krankheit und 818.
Akromegalie **627**.
— akute maligne 668.
— Amenorrhoe bei 636.
— Ätiologie 654.
— Augenerkrankungen 641, 642, 649.
— Basedowsche Krankheit und 779, 847.
— Bild äußeres 630.
— Bindegewebsvermehrung 657.
— Blindheit bei 643.
— Blut bei 637, 639, 658.
— Blutdruck 639.
— chronische benigne 668.
— Definition 629, 630.
— Diabetes insipidus und 629, 637.
— — mellitus und 629.
— Diagnose 666.
— Dyspituitarismus und 664.
— Elephantiasis und, Differentialdiagnose 667.
— Eosinophilie bei 639.
— Erblindung und 631.
— Exophthalmus 633.
— Exostosen bei 634, 655, 656.
— familiäres Auftreten 654.
— Fettsucht und 627, 628.
— — Differentialdiagnose 667.
— — hypophysäre, und **651**.
— Finger bei 634.
— Füße bei 633, 634, 657.
— Gasstoffwechsel und 638.
— Gehirnsymptome 631.
— Genitalatrophie 631.
— Geschlecht und 668.
— Geschlechtsorgane 636.
— Gesicht bei 632, 633.
— Gigantismus und 627, 672, 674.
— Glykosurie und 629, 637.
— Haarausfall 635.
— Hände bei 630, 631, 633, 634, 657.
— Harnsäureausscheidung 637.
— Haut bei 632, 634, 635, 657.
— Hemianopsie und 641, 642.
— Heredität bei 654.
— Herz und 637.
— Hirndrucksymptome 639.
— Hydrocephalus internus und, Differentialdiagnose 668.

Akromegalie,
— Hyperpituitarismus und 628, 664.
— Hypophyse und 627, **658**.
— Hypophysentumoren, Symptome 639.
— Hypopituitarismus und 628.
— jugendliche **653**.
— Keimdrüsen und 650, 658, 664, 665.
— Kniephänomene bei 651.
— Knochensystem bei 655.
— Konvulsionen bei 639, 640.
— Kopfschmerzen und 631, 641, 642.
— Kyphoskoliose und 631, 656.
— Lebensalter 668.
— Literatur 677.
— Lymphocytose bei 639.
— Mineralstoffwechsel 638.
— Muskelschwäche(-atrophie) bei 631, 651, 657.
— — Ovoglandolbehandlung 672.
— Myxödem und, Differentialdiagnose 666.
— Nase 633.
— Ohren bei 633.
— Opticusatrophie 641.
— Organe, innere 636, 637.
— Osteitis deformans Paget, Differentialdiagnose 667.
— Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique und, Differentialdiagnose 667.
— pathologische Anatomie 655.
— pluriglanduläre Erkrankungen 663, 664, 676.
— Polydipsie (Pollyphagie) 637.
— Polyurie 637.
— Potenz, sexuelle 636.
— Prognathie 632.
— Prognose 668.
— Pseudotabes 651.
— Psychosen 649, 650.
— Purinumsatz und 638.
— Rückenmark 657, 658, 666.
— Schädel bei 632, 633.
— Schreck und 654, 655.
— Schweißsekretion 635.
— Splanchnomegalie 636, 637, 658.
— Stauungspapille und 641.
— Stirnbeinhöhle bei 633.
— Stoffwechsel bei 637.
— Symptome 629.
— Syphilis und 654, 668.
— Syringomyelie und, Differentialdiagnose 666.
— Temperatur bei 653.
— Theoretisches 664.

Akromegalie,
— Therapie, chirurgische 668.
— — Operationsmethoden 670, 671.
— Unterkiefer bei 632.
— Verdauungsapparat bei 637.
— Verlauf 668.
— Wachstum und 664, 665.
— Zunge bei 632.
— Zuckerspiegel des Blutes 637.
Aktinomykose, Schilddrüsen- 996.
Albuminurie,
— Basedowsche Krankheit 772.
— Diabetes und 50.
— Fettsucht und 335, 348.
— Gicht und 169, 170.
— Myxödem und 545.
— Schilddrüsentherapie und 574.
Albus Entfettungskur 386.
Aldosen 1.
Alkalinurie 259.
Alkaptonurie **106**.
— arthritische Beschwerden 117.
— Blut bei 114.
— Cerumen bei 114, 116.
— Chemisches und Experimentelles 106 ff.
— Dysurie bei 118.
— Geschlecht, familiäres und hereditäres Auftreten 114.
— Harn und Harnreaktionen bei 112, 113.
— Klinik 112.
— Knorpelfärbungen bei 116.
— Literatur 119.
— Ochronose bei 115.
— Schweiß bei 114.
— Sklerafärbung bei 115.
— Stoffwechsel bei 119.
— Talgdrüsensekret bei 114, 116.
— Therapie 119.
— Tyrosin- und Phenylaminabbau zu Homogentisinsäure 110.
— Uroleucinsäureausscheidung 112.
— Vorkommen 114.
— Wesen der 109, 112.
Alkoholica, Überernährungskuren und 428.
Alveolarpyorrhoe,
— Diabetes und 45.
— Gicht und 175.
Amenorrhoe, Addisonsche Krankheit und 597.
— Akromegalie und 636.
— Fettsucht und 349.
Aminosäurediathesen 93.

Aminosäuren 94.
— Wachstum und 686.
Amyloidniere, Gicht und 172.
Anämie,
— Addison- 596.
— Fettsucht und 331.
Anelektrolyte, Lösungen der 242.
Aneurysma, Struma intrathoracica und, Differentialdiagnose 964.
Angina,
— Basedowsche Krankheit und 780, 808, 819.
— Gicht und 175.
— pectoris, Basedowsche Krankheit und 756.
Anionen 242.
Anosmie bei Hypophysentumor 649.
Antipyretica bei Gicht 233.
Antipyrin bei Diabetes 75.
Apinealismus 462.
Appetit, Basedowsche Krankheit und 771.
Arhythmie, Basedowsche Krankheit und 756.
Arsenpräparate bei
— Addisonscher Krankheit 598.
— Basedowscher Krankheit 874.
— Myxödem 565, 574.
— Überernährungskuren 433.
Arterienpulsation, Basedowsche Krankheit und 756.
Arteriosklerose,
— Diabetes und 49.
— Kropfherz und 942.
— Magerkeit und 404, 405.
— Myxödem und 537.
Arthritis
— chronica, Basedowsche Krankheit und 780.
— deformans, Alkaptonurie und 117.
— pluriglanduläre Insuffizienz endokriner Drüsen und 1010.
— urica (s. a. Gicht) **149**.
— — akute reguläre 209.
— — chronica 210.
Aspirin bei Diabetes 75.
Assoziationstätigkeit kindliche 691.
Asthenie, konstitutionelle und Magerkeit 403.
Asthenischer Habitus, Infantilismus und 683.
Asthma thymicum 447.
Asystolie, Basedowsche Krankheit und 756.

Athyreoidose (s. a. Myxödem) **533**.
Athyreosis 443.
Atmung, saccadierte, bei Basedowscher Krankheit 772.
Atophan bei Gicht 23.
Atropin bei
— Basedowscher Krankheit 873, 875.
— Diabetes 75.
— Phosphaturie 208.
Augapfelzittern bei Basedowscher Krankheit 765.
Auge,
— Adrenalinwirkung 455.
— Basedowsche Krankheit 759.
Augenbrauenausfall bei Basedowscher Krankheit 775.
Augenerkrankungen,
— Akromegalie und 641, 642.
— Diabetes und 58.
— Gicht und 161.
— Kretinismus und 489, 490.
Augenlider (s. a. Lid-), Basedowsche Krankheit und 760.
Augenmuskellähmungen,
— Basedowsche Krankheit und 761, 765.
— diabetische 58, 59.
Augenwimpernausfall bei Basedowscher Krankheit 776.
Avogadrosche Regel 241.

B.

Badekuren bei Diabetes 74.
Bakterientoxine, Basedowsche Krankheit und 819.
Banting-Harveysche Entfettungskur 385.
Basedowsche Krankheit 751.
— Abmagerung und 418, 773.
— Adenoide 780.
— Affekte, psychische 818.
— Akromegalie und 779, 847.
— akuter Basedow 837, 838.
— Albuminurie 772.
— Angina und 780, 819.
— — pectoris 756.
— Appetit 771.
— Arhythmie 756.
— Arsenmedikation 874.
— Arterienpulsation 756.
— Arthritis chronica und 780.
— Asystolie 756.
— Ätiologie 817.
— Atmung 772.
— Atropinmedikation 873.
— atypische Formen 840, 843.
— — Diagnose 853.
— Augenmuskellähmungen (-paresen) 761, 765.
— Augensymptome 759.
— Bakterientoxine und 819.

Basedowsche Krankheit,
— Bauchaortenpulsation 756.
— Beinschwäche 766.
— Belladonnamedikation 873.
— Blick bei derselben 760.
— Blut 782.
— — physiologische Wirkungen 827, 828.
— Blutdruck 754.
— Blutgerinnung 757, 786.
— Blutlymphocytose 786.
— Blutungen 756.
— Blutviscosität 786.
— Bostonsches Symptom 761.
— Brombehandlung 873.
— Brustdrüsenatrophie 778.
— Brysonsches Symptom 772.
— Bulbuszittern 765.
— Calciumsalze und 873.
— Carotidenpulsation 756.
— Centralnervensystem 767.
— Chininkuren 862, 874.
— Coffeinmedikation 875.
— Coma diabeticum und 771.
— Dalrymplesches Symptom 760.
— Darmfollikelhyperplasie 780, 792.
— Darmstörungen 770, 780, 851.
— — Behandlung 874, 875.
— Dermographismus 769.
— Diabetes mellitus und 773, 797, 848.
— Diagnose 852.
— Diarrhöen 851.
— — Behandlung 875.
— Diphtherie und 819.
— Disposition und Entstehungsbedingungen 821 ff., 825, 854.
— Durstgefühl 771.
— Dyspnoe 772.
— Eisenmedikation 874.
— Eiweißstoffwechsel 773.
— Elektrotherapie 865.
— Endemien 854.
— endokrine Drüsen und 782, 787, 791, 799, 800, 822, 823, 824, 830, 831, 835, 836, 844.
— — pathologische Physiologie 803, 811.
— epigastrische Pulsation 756.
— Epiphyse und 814.
— Epiphysenschluß, beschleunigter 847.
— Epithelkörperchen 814, 845.
— Erbrechen 770.
— Ergotindarreichung 873.
— Erkrankungen, interkurrente 857, 862.
— Ernährung (Diät) 862.
— Erythema nodosum 777.
— Exophthalmus 759, 761, 841, 842.

Basedowsche Krankheit,
— Exophthalmus, operative Beseitigung 876.
— Famille névropathique Charcots 843.
— Fettansatz und 773.
— Fettleibigkeit und 847.
— Fettstühle 770, 771.
— Fettumsatz 773.
— florider Basedow 837.
— Formen und die ihre Ausbildung bestimmenden Einflüsse 830 ff.
— „Formes frustes“ 843.
— Frauen und 854.
— Frauenleiden und 857, 862.
— Frühoperation 863, 864.
— Gang 779, 803, 845, 846.
— Gastralgien 851.
— Gaswechsel 773.
— Geburt und 778.
— Gelegenheitsursachen 821, 822.
— Gelenkveränderungen 778, 779, 780, 845.
— Geschichtliches 751.
— Geschlechtsapparat 777.
— Geschlechtsdrüsen und 796.
— Gesichtsrötung 769.
— Glykosurie und 773, 797.
— Graefesches Symptom 760.
— Gravidität und 778.
— Haarveränderungen 776, 777.
— Halsdrüsenschwellung 780.
— Halsvenenpulsation 756.
— Harnorgane 772.
— Haut und 774, 777.
— Heilungen 858.
— Heilungsstadium 839.
— Heredität 854.
— Herpes zoster und 777.
— Herz und 754 ff., 801.
— Herzmittel 874.
— Herzneurosen 850.
— Hitzegefühl 769.
— Hoden und 777, 796.
— Husten 772.
— Hydrotherapie 875.
— Hyperglykämie 773.
— Hyperthyreose und 810, 811, 826.
— Hypogenitalismus und 847.
— Hypophyse 798, 814, 847.
— Hypothyreose und 848.
— Hypovarie 847.
— Icterus gravis 771.
— Infektionen (Intoxikationen) und 808, 819, 857, 862.
— Jodbasedow 805, 820, 821, 848.
— Jodinjektionen 868.
— Jodzufuhr und 861.
— Kältebehandlung 865.
— Kardinalsymptome 754.

Basedowsche Krankheit,
— Knochensystem 778, 802, 846, 847.
— Kochersches Blutbild 782, 783.
— — Lidsymptom 760.
— Kohlehydratumsatz 773.
— Konvergenzinsuffizienz 761.
— Kopfschmerzen 769.
— Körpertemperatur 774.
— Kropfherz 850.
— Lactation und 856.
— Lähmungen 766.
— Lebensalter und 854.
— Leber und 801.
— Leukocyten und 782.
— Libido sexualis 778.
— Lidpigmentierung 765.
— Lidsymptome 760, 764, 765.
— — Erklärung derselben 761.
— Lipomatose der Muskulatur 802.
— Literatur 877.
— Lufthunger 772.
— lymphatischer Apparat 774, 780, 791, 814, 815, 846.
— Lymphocytose 783, 784.
— Magenmotilität 771.
— Masern und 819.
— Massage der Struma 865.
— Menstruation 777, 796, 856.
— Mesenterialdrüsen 780.
— Migräne und 769.
— Milch thyreoidektomierter Tiere, therapeutische Wirkung 869.
— Milz und 780, 791.
— Moebiussches Zeichen 761.
— Muskulatur und 767, 802.
— Myasthenie 767, 802, 846.
— Myokarditis 756, 801.
— Myxödem und 536, 848.
— Nägel 777.
— Nasenrachenleiden 857, 862.
— Nebennieren und 796, 845.
— — pathologische Physiologie 813.
— Nebennierenpräparate 871.
— Nephritis chronica und 819.
— — toxica und 771.
— Nervenerregungen und 861.
— Nervensystem und 801.
— nervöse Formen 842.
— — Therapie 876.
— Netzhautarterienpuls 756.
— Neuropathie und 767, 768, 843.
— Nieren und 801.
— Nystagmus 765.
— Operationsbehandlung 859, 857, 862.
— Organotherapie 870.
— Osteomalacie 779, 846.
— Ovarialpräparate 870, 871.
— Ovarien und 796.

Basedowsche Krankheit,
— Ovarien und, Atrophie 847.
— — Bestrahlung 868.
— — pathologische Physiologie 812.
— Oxydationsprozesse 773.
— Pankreas und 771, 797, 813, 848.
— Pankreaspräparate 870, 871.
— Parathyreoidea und 799.
— Pathogenese 817.
— pathologische Anatomie 787.
— pathologische Physiologie 803.
— Peyersche Plaques 780, 792.
— Phosphorbehandlung 862, 874.
— Phosphorsäureausscheidung 773.
— Pigmentierungen 775, 845.
— Pleuritis und 808, 819.
— Pluriglandulärerkrankungen 830, 835, 836, 844.
— Pneumonie und 808, 819.
— Pollakiurie 772.
— Polydipsie (Polyurie) 772.
— Primärstadium 837.
— Prognose 855, 860.
— protrahierter Basedow 837, 838.
— Pruritus und 777.
— psychisch-vasomotorische Neurose Buschans 843.
— Psychosen und 768.
— Puls 754.
— Pulsation der Arterien 756.
— Pupillen 763, 764.
— Rachitis 846.
— Respirationsorgane 772.
— Rheumatismus und 819.
— Röntgenbehandlung 865.
— Salicylkuren 862, 874.
— Salzsäuremedikation 874.
— Salzsäuresekretion des Magens 771.
— Salzstoffwechsel 773.
— Scharlach und 819.
— Schilddrüse und 757, 787, 818, 831.
— — Chemisches 804, 805.
— — pathologische Physiologie 803.
— — Pulsation 756.
— Schilddrüsenmedikation und 821, 861.
— Schilddrüsentheorie 810, 811, 826, 828.
— Schilddrüsenoperation 863.
— Schlaflosigkeit 768.
— Schleimhautpigmentierungen 775.
— Schleimsekretion 772.
— Schmerzen 769.
— Schwangerschaft und 856.

Basedowsche Krankheit,
— Schweißsekretion 769.
— Sekundärstadium 838.
— Sensibilitätsstörungen 769.
— Serumtherapie 869, 870.
— Sklerodermie 775, 777, 848.
— Spätstadium 838.
— Speichelsekretion 769.
— Speicherung und Resorption des Strumasekrets 806, 807 ff.
— Status lymphaticus und thymicolymphaticus 792, 815, 846.
— Stellwagsches Symptom 761.
— Stickstoffumsatz 773.
— Stillen und 778, 856.
— Stoffwechselstörungen 773.
— Strabismus 761.
— Strophantuspräparate 875.
— Struma (s. a. Basedowstruma) 757.
— — Fehlen derselben 842.
— — Gefäßsymptome 758.
— subakuter Basedow 838.
— sympathico- und vagotrope Fälle 840, 841.
— Sympathicus und 801, 847.
— Sympathicusoperationen 876.
— Symptome 752.
— — Analyse 828.
— — Miterkrankung anderer endokriner Drüsen neben der Schilddrüse 836, 839.
— symptomenarme Formen 849.
— Syphilis und 819, 820.
— Tachykardie 754.
— — Fehlen derselben 842.
— Tetanie 766, 844.
— Therapie 861.
— — antitoxische 869.
— — interne 864.
— — kausale 861.
— — operative 863, 876.
— — symptomatische 873.
— Thymus und 448, 781, 785, 786, 792, 814, 815, 817, 835, 836, 846.
— — Ätiologisches 823, 824.
— Thymusbestrahlung 867.
— Thymusexstirpation 864.
— Thymuspräparate 872.
— Thyreoidinbasedow 821.
— Thyreosen 840, 849.
— — Diagnose 853.
— — Kombination verschiedener Formen 851.
— Tiererkrankung, experimentelle 826.
— Todesursachen 856, 857.
— Tonsillektomie und 857, 862.
— Tonsillen und 780, 792.

Basedowsche Krankheit,
— Toxine, bakterielle 819.
— — chemische 821.
— Tracheostenose 772.
— Tremor 766.
— Tuberkulose und 819.
— Typhus und 819.
— Überanstrengungen 819.
— Überernährungskur 432.
— Übererregbarkeit 767.
— Unterhautfettgewebe 775.
— unvollständige Formen 840.
— urämische Symptome 771.
— Ursachen 817.
— — neurogene 818.
— — toxische 819.
— Urticaria und 777.
— Valerianamedikation 873.
— Vasomotorenneurose 850.
— vasomotorische Symptome 769.
— Verdauungsstörungen 770.
— — Behandlung 874, 875.
— Verlaufsverschiedenheiten und die sie bestimmenden Einflüsse 830 ff.
— Vigourouxsches Symptom 769.
— Vitiligo und 777.
— Vollbasedow 831, 837.
— — Krankheitsbild 753.
— Vorkommen 853.
— Zähne und 777.
— Zitterschrift 766.
— Zungenbalghyperplasie 780, 792.
— Zwerchfellzittern 772.
Basedow-Schilddrüsenpräparate, physiologische Wirkungen 827, 828.
Basedowstruma 757, 787.
— Anatomie 787.
— Behandlung 863 ff.
— Chemisches 804.
— Eiweißkörper 804, 805.
— Frühoperation 863, 864.
— Infektionen und 808.
— Jodgehalt 804, 805, 806, 809.
— Phosphoreiweiß (Thyreonucleoproteid) 809.
— Physiologie 803, 804, 806.
— progressive und regressive Prozesse 808.
— Speicherung und Resorption des Sekrets 806, 807 ff.
— Strumapräparate und deren Wirkungen 805, 806.
Bauchaorta, Pulsation bei Basedowscher Krankheit 756.
Bauchhaut, Fettgewebsverdickung bei Basedowscher Krankheit 775.
Beinschwäche bei Basedowscher Krankheit 766.
Belladonna bei Basedowscher Krankheit 873.
Bewegungstherapie,
— Diabetes und 73.
— Entfettung und 391.
Bierhefe bei Diabetes 75.
Biersche Stauung bei Gicht 235.
Bleivergiftung, Tetanie und 612.
Blindheit, Akromegalie und 631, 641, 643.
Blut,
— Addisonsche Krankheit 596.
— Adrenalin und 456.
— Akromegalie und 639, 658.
— Basedowsche Krankheit 782.
— — physiologische Wirkungen 827, 828.
— Diabetes und 49.
— Fettsucht und 351.
— Gigantismus und 675.
— Kretinismus und 489.
— Myxödem und 544.
— Schilddrüse und 445.
— Tetanie und 607.
Blutdruck,
— Adrenalin und 451.
— Akromegalie und 639.
— Basedowsche Krankheit und 754.
— Hypophyse und 663.
— Schilddrüse und 444.
Blutdrüsen (s. a. Drüsen und Endokrine), pluriglanduläre Insuffizienz 1009.
Blutgefäße, Struma und 956, 960.
Blutgerinnung, Basedowsche Krankheit und 757, 786.
Blutungen, Basedowsche Krankheit und 756.
Blutviscosität, Basedowsche Krankheit und 786.
Borsäure bei Fettsucht 396.
Bostonsches Symptom bei Basedowscher Krankheit 761.
Bouchardsche Milchkur, Entfettung durch 387.
Brompräparate bei Basedowscher Krankheit 873.
Bronchitis, Fettsucht und 341.
Bronzekrankheit (s. a. Addisonsche Krankheit) **581.**
Brustdrüsenatrophie, Basedowsche Krankheit und 778.
Brysonsches Symptom bei Basedowscher Krankheit 772.
Bulbustumor bei Basedowscher Krankheit 765, 766.
Burkarts Überernährungskur 426.

C.

Cachexia strumipriva **551.**
— Entstehung 550.
— Haut thyreoidektomierter und kretiner Hunde 551, 552.
— menschliche Erkrankung 551.
— Prognose 554.
— Stoffwechsel bei 554.
— Symptome 553.
— Tetanie bei 551.
— Tiererkrankungen, experimentelle 551.
Calciumoxalatkrystalle 269.
Calciumsalze bei Basedowscher Krankheit 873.
Cancroidstruma 1000.
Capillarektasien bei Fettsucht 351.
Carbenzym bei Basedowscher Krankheit 871, 875.
Carotidenpulsation, Basedowsche Krankheit und 756.
Centralnervensystem, Basedowsche Krankheit und 767.
Cerebrospinalflüssigkeit, Abgang aus der Nase bei Hypophysentumoren 649.
Cerumenabsonderung bei Fettsüchtigen 350.
Chininbehandlung, Basedowsche Krankheit und 862, 874.
Chloroformnarkose, Status thymicolymphaticus und 721.
Cholelithiasis,
— Fettsucht und 345.
— Gicht und 177.
Cholesterinester, in der Nebennierenrinde 457.
Cholin der Nebennierenrinde 456.
Chondrodystrophia foetalis und Myxoedema congenitalis (infantilis), Differentialdiagnose 563.
Chromaffines Gewebe der Nebennieren und des Sympathicus 584, 585, 586.
Chvosteksches Phänomen bei Tetanie 607.
Claude-Bernardscher Symptomenkomplex bei Struma 958.
Coffein bei Basedowscher Krankheit 875.
Colchicumpräparate bei Gicht 222, 223.
Coma diabeticum 55.
— Basedowsche Krankheit und 771.

Coma diabeticum,
— Behandlung 57, 76.
— chemische Störungen 56.
— Differentialdiagnose 57.
— Ernährung 77.
— Prophylaxe 76.
Cylindrurie bei Fettsucht 335, 348.
Cystinurie **95.**
— angeborene 99.
— Cystin 96 ff.
— Cystinämie 102.
— Cystininfiltrationen in Niere und Leber 101.
— dauernde und vorübergehende 100.
— Diagnose 102.
— Diaminurie (Monaminurie) und 97, 98.
— endogene und exogene 98.
— Gelenkaffektionen bei 102.
— klinische Symptome 99.
— Leberatrophie, akute gelbe und 100.
— Literatur 104.
— Phosphorvergiftung und 100.
— Stein- und Konkrementbildungen in den Harnwegen 101, 102.
— Stoffwechsel bei 102.
— Therapie 103.
— Urticaria und 103.
— Wesen der 97.
Cystitis bei Gicht 173.

D.

Dalrymplesches Symptom bei Basedowscher Krankheit 760.
Därme, Druckempfindlichkeit bei Basedowscher Krankheit 780.
Darmfollikelhyperplasie, Basedowsche Krankheit und 780, 792.
Darmkoliken bei Fettsucht 344.
Darmstörungen bei Basedowscher Krankheit 770.
Dermographismus bei Basedowscher Krankheit 769.
Dextrose 1.
Diabète broncé bei Nebennierenatrophie 592.
Diabetes insipidus **123.**
— Akromegalie und 627, 637.
— Ätiologisches 131.
— Blutkonzentration und Blutdruck 133.
— Centralnervensystem 125.
— Definition 123.
— Diabetes melitus und 44, 134.
— Diagnose 134.
Diabetes insipidus,
— Diuretica bei 136.
— endokrine Drüsen 129, 130.
— Ernährung bei 136.
— familiärer hereditärer 130, 131.
— Fettsucht und 134.
— Flüssigkeitsentziehung 133, 136.
— Gehirnerkrankungen 126 ff.
— Geisteskrankheiten und 125.
— Harnstoffkonzentration in Harn und Blut 134.
— Hemianopsie und 126.
— Hypophyse und 126, 134, 629, 637.
— idiopathischer 123.
— Inositausscheidung bei 134.
— Klimakterium und 131.
— Lebensalter und 131.
— Literatur 137.
— Nierenstörung bei 123, 124.
— Nykturie bei 132.
— Polydipsie bei 131.
— Potenz und 131.
— Prognose 135.
— Salzzufuhr bei 136.
— Schwangerschaft und 131.
— Schweißsekretion bei 133.
— Strychnin bei 136.
— symptomatischer 123, 124.
— Symptome 131.
— Syphilis und 131.
— Therapie 135.
Diabetes melitus **1.**
— Abmagerung bei 424.
— Acetonkörper 26.
— Acidosis 26.
— — Maß derselben 30.
— — Theorie 30.
— Akromegalie und 629.
— Albuminurie und 50, 51.
— Alkoholica bei 65.
— alternans 44.
— Alterseinflüsse 40.
— Alveolarpyorrhoe 45.
— Antipyrin bei 75.
— Arteriosklerose und 49.
— Arzneibehandlung 74.
— Aschenhaushalt 33.
— Aspirin bei 75.
— Ätiologisches 33.
— Atropin bei 75.
— Augenerkrankungen 58.
— Badekuren bei 74.
— Basedowsche Krankheit und 773, 797, 848.
— Beginn 44.
— Behandlung 63.
— — chirurgische 77.
— Bewegungsorgane bei 57.
— Bewegungstherapie bei 73.
— Bierhefe 75.
— Blase und 50.
— Blut und 49.
Diabetes melitus,
— Brote, stärkearme, und Brotersatz 69.
— Calorienbedarf bei 12, 15.
— decipiens 44.
— Diabetes insipidus und 44.
— diabetogene Organe 11.
— Diät, mildere 79.
— — Rückkehr zu gemischter Kost 67.
— — strenge 63, 78.
— Donkins Milchkur bei 73.
— Dührings Reiskur 73.
— Ehe und 38, 53.
— Eiterungen 54.
— Eiweißumsatz 17.
— Eiweißzufuhr bei 63.
— Entzuckerung 66.
— Erblichkeit 38.
— Ernährung und 37.
— Ernährungszustand 12.
— Fettstoffwechsel 24.
— Fettsucht und 37, 331, 332, 373.
— Fettzufuhr bei 64.
— Formen 41.
— Furunculose und 53.
— Gangrän und 49.
— Gehirnkrankheiten und 35, 36, 54.
— Gemüse bei 65.
— Gemüsetage 66.
— Geschlechtsorgane bei 51.
— Gicht und 37, 219.
— Glykämie und 49.
— Glykosurien (s. a. diese) 5.
— Glykuronsäure im Harn 24.
— Haferkur 70.
— Harn bei 132.
— Harnorgane bei 50.
— Haut bei 53.
— Hautpflege 77.
— Hautreflexe und 54.
— Heilung 44.
— Herzkollaps bei 57.
— Herzneurosen und 49.
— Hexosen 1.
— Hungerdiabetes 11.
— Hungertage 66.
— Hypophyse und 627.
— Infektionen und 33.
— intermittens 44.
— Intoxikationen und 35.
— Ketonurie 26.
— — klinische Bedeutung 28.
— Kinderdiabetes, Behandlung 78.
— Knochenatrophie bei 58.
— Kodein bei 75.
— Kohlehydratkuren 70, 73.
— — Wirkung 71.
— Kohlehydratumsatz 21.
— Koma 55.
— — Chemisches 56.
— — Differentialdiagnose 57.
— — Ernährung 77.

Diabetes melitus,
— Koma, Prophylaxe 76.
— — Therapie 57, 76.
— — uraemicum 57.
— Konzentrationsvermögen der Niere 124, 125.
— Kreislauforgane bei 48.
— Lebensdauer bei 45.
— Leber und 11, 46.
— Leberglykogen bei 24.
— leichter 42.
— Lipämie bei 25, 50.
— Literatur 80.
— Luftkurorte bei 74.
— Lungengangrän und 48.
— Lungentuberkulose 35, 48.
— Mineralwässer bei 74.
— mittelschwerer 41.
— Mortalität 39.
— Muskelarbeit 23.
— Muskelglykogen bei 24.
— Muskelschwäche bei 57.
— Nahrung und 21.
— Nahrungsmittel, erlaubte, bei strenger Diät 78.
— Natronbicarbonat bei 76.
— Nephritis 50.
— Nerven, periphere bei 54.
— Nierendiabetes 10.
— Obst bei 65.
— Ohrenerkrankungen 59.
— Opium bei 74.
— Oxalurie und 275.
— Pankreas 47, 467, 469, 470.
— Pankreasdiabetes 8.
— Pankreon bei 75.
— Phlorrhizindiabetes 10.
— Physiologisch-Chemisches 1.
— Piqûrediabetes 6.
— Pneumonie 48.
— Potenz (Libido sexualis) 51.
— Prognose 45.
— psychische Einflüsse 24, 35.
— Rasseneinflüsse 40.
— Respirationsorgane bei 47.
— Rückkehr zu gemischter Kost 67.
— Salate bei 65.
— Schwangerschaft und 52.
— schwerer 41.
— — Diagnose 66.
— Sehnenreflexe bei 54.
— soziale Einflüsse 40.
— Statistisches 33.
— Stoffwechsel 12.
— Süßmittel 69.
— Syphilis und 35.
— Syzygium jambolanum 75.
— Temperatureinflüsse 35.
— Theoretisches 59.
— Tierversuche 125.
— Todesursachen 41, 43.
— Toleranzgrenze 66.
— Trauma und 35.
— Verdauungsorgane bei 45.

Diabetes melitus,
— Verlauf 41, 44.
— Wasserumsatz 31.
— Zucker (s. a. diesen) 1.
— Zuckerfreiheit 67.
— Zuckerzufluß und Zuckerverwertung 59ff.
Diaminurie **105**.
— alimentäre 98.
— Cystinurie und 97, 105.
— Literatur 106.
Diarrhoe, thyreotoxische,
— Basedowsche Krankheit und 770, 851.
— Behandlung 874, 875.
Diät s. Ernährung.
Diathese, spasmophile, bei Tetanie 614.
Digitalispräparate bei Basedowscher Krankheit 874.
Diphtherie, Basedowsche Krankheit und 819.
Dissoziation, elektrolytische 242.
Diuretica bei
— Diabetes insipidus 136.
— Phosphaturie 268.
Donkins Milchkur bei Diabetes 73.
Drucksymptom, Kochersches, bei Struma 956.
Drüsen, endokrine (s. a. Endokrine),
— Basedowsche Krankheit und 782.
— Diabetes insipidus und 129, 130.
— Epiphyse 461.
— Epithelkörperchen (s. a. diese) 440.
— Erkrankungen **437**.
— Gesamtumsatz und 472.
— Hormone 439.
— Hypophyse (s. a. diese) 458.
— Hypophysenexstirpation, Wirkung auf andere 354.
— innere Sekretion, Begriff und Geschichte 438.
— Keimdrüsen (s. a. diese) 462.
— Kohlehydratstoffwechsel und 471.
— Langerhansscher Inselapparat 466.
— Literatur 474.
— Nebennieren (s. a. diese) 448.
— Pankreas 466.
— Pluriglandulärinsuffizienz 1009.
— Schilddrüse (s. a. diese) 439.
— Thymus (s. a. diese) 445.
— vegetatives Nervensystem und 437, 439.
— Wachstum und 685.
— Wechselbeziehungen 354.

Dührings Reiskur bei Diabetes 73.
Durchfälle s. Diarrhoe.
Durstgefühl bei Basedowscher Krankheit 771.
Dysgenitalismus (s. a. Dystrophia adiposo-genitalis) 357, **705**.
— Beckenform 710.
— Begriff 706.
— Drüsen, endokrine, und 710.
— Epilepsie bei 711.
— Extremitätenlänge 710.
— Feminismus 707.
— Fettanhäufungen bei 707.
— Fettwuchs 707.
— Formen 706, 707.
— Genu valgum bei 710.
— Geroderma 710.
— Geschlechtscharaktere, sekundäre 710.
— Geschlechtsorgane bei 707.
— Gigantismus und 706.
— Haut 710.
— Hypophyse und Keimdrüse, Wechselwirkung 712, 713.
— Infantilismus und 689.
— Kehlkopf 710.
— Mononucleäre bei 711.
— Psyche bei 711.
— Stoffwechsel bei 711.
— Symptomentafel 711.
— Thymusdrüse bei 710.
— Wachstum bei 706, 707.
— Zwergwuchs 704, 712.
Dyspituitarismus,
— Akromegalie und 664.
— Gigantismus und 674.
Dyspnoe,
— Basedowsche Krankheit und 772.
— Struma und 955.
Dysthyreose, Struma und 924, 925.
Dystrophia adiposo-genitalis (s. a. Dysgenitalismus) **352, 705**.
— Akromegalie und 651.
— anatomische Befunde 355.
— Diagnose 356.
— Genitalerscheinungen 353.
— Gigantismus und 674.
— Hemianopsie bei 355.
— Hydrocephalus bei 704.
— Hypophyse und 353, 354.
— Hypophysenpräparate 356.
— Hypophysentumoren 352, 355.
— Knochenwachstum 353, 354.
— Opticuserscheinungen 355.
— Symptome 352, 353.
— Syphilis und 356.
— Therapie 356.
— Wesen der 354.
— Zuckerstoffwechsel 661, 662.
— Zwergwuchs und 704, 712.

E.

Ebsteins Entfettungskur 384, 385.
Echinokokkus, Schilddrüsen- 996.
Ehe, Diabetes und 38, 53.
Eisenmedikation bei Basedowscher Krankheit 874.
Eiterungen bei Diabetes 54.
Eiweiß, Zuckerbildung aus 2.
Eiweißgehalt der Basedowstruma 804, 805.
Eiweißhunger (-zufuhr), Ernährung und 413, 416.
Eiweißmast (-ansatz) 424.
Eiweißspaltprodukte 94.
Eiweißspeicherung in der Schilddrüse 806, 807.
Eiweißumsatz,
— Basedowsche Krankheit und 773.
— Hunger und 408.
— Hypophyse und 474.
— Nebennieren und 472.
— Pankreas und 473.
— Schilddrüse und 472.
Ekzem,
— Diabetes und 53.
— Fettsucht und 350.
Elektrische Nervenerregbarkeit bei Tetanie 606.
Elektrolyte, Lösungen 242.
Elektrotherapie,
— Basedowsche Krankheit 865.
— Entfettungskuren und 393.
Elephantiasis und Akromegalie, Differentialdiagnose 667.
Endokrine Drüsen (s. a. Drüsen),
— Basedowsche Krankheit und 782, 787, 791, 799, 800, 844.
— — Ätiologisches 822, 823, 824.
— — pathologische Physiologie 803, 811, 817.
— Erkrankungen **437**.
— Pluriglandulärinsuffizienz und -sklerose 1009, 1011.
Enteroptose, Magerkeit und 403.
Entfettungskuren,
— Alkoholica 377.
— Banting-Harveysche Kur 384.
— Bouchardsche Milchkur 387.
— diätetische 374.
— Ebsteins Kur 384.
— Elektrotherapie bei 393.
— Fasttage bei 389.
— Flüssigkeitszufuhr und 389.
— Gemüsetage 389.
— Grundzüge 374, 376.
Entfettungskuren,
— Hydrotherapie bei 394.
— Indikationen 370, 371.
— intensive 383.
— — Wirkung und Dauer 388.
— Karellsche Milchkur 387.
— Körperbewegung 391.
— Massage und Gymnastik 392, 393.
— medikamentöse 395.
— Milchtage bei 389.
— milde 381.
— Mineralwässer bei 390.
— Moritzsche 387.
— Nahrungsmitteltabellen 377 ff.
— Obsttage 390.
— Örtelsche Kur 385.
— Rosenfelds Kartoffelkur 385.
— Schroths Trockenkur 389.
— Schweningers Kur 385.
— Schwitzkuren 388, 389, 394.
— Umbersches Schema 382.
— vegetarische 386.
Eosinophilie,
— Akromegalie und 639.
— Gigantismus und 675.
Epididymitis, gichtische 173.
Epigastrische Pulsation bei Basedowscher Krankheit 756.
Epilepsie,
— Dysgenitalismus und 711.
— Tetanie und 609.
— — Differentialdiagnose 621.
Epiphyse 461.
— Basedowsche Krankheit und 814.
— Keimdrüsen und 462, 465.
Epiphysenextrakte 462.
Epiphysenschluß, vorzeitiger bei Basedowscher Krankheit 847.
Epithelkörperchen,
— Adrenalin und 473.
— Anatomie 440, 601.
— Basedowsche Krankheit und 814, 845.
— chromophile Zellen 603.
— entgiftende Funktion 617.
— Exstirpation 442.
— Gesamtumsatz und 472.
— Kohlenhydratumsatz 471.
— Kretinismus und 509.
— Lage 601, 602.
— Myxoedema congenitale (infantile) und 565.
— oxyphile Zellen 603.
— Physiologie 441, 603.
— — Historisches 441.
— Schilddrüse und 445, 617, 620.
— Tetanie 442, 614, 616, 618.
Epithelkörperpräparate bei Tetanie 623.
Erblichkeit,
— Basedowsche Krankheit 854.
— Diabetes und 38.
Erbrechen bei Basedowscher Krankheit 770.
Erbsches Phänomen bei Tetanie 606.
Ergotinmedikation, Basedowsche Krankheit 873.
Ergotinvergiftung, Tetanie und 612.
Ernährung (Diät),
— Basedowsche Krankheit 862.
— Coma diabeticum und 77.
— Diabetes insipidus und 136.
— — melitus 63.
— Eiweißmast 424.
— Eiweißzufuhr und 414, 415.
— Fettmast (-ansatz) 425.
— Fettsucht (s. a. Entfettungskuren) 374.
— gemischte 367.
— Gicht und 223, 227 ff.
— Infantilismus und 686.
— Infektionskrankheit und 422.
— kochsalzarme 416.
— — bei Uraturie 285.
— Magerkeit (Abmagerung) 424.
— Mahlzeiten, Größe und Anordnung 368.
— Myxödem 569.
— Oxalurie und 278.
— Phosphaturie 269.
— purinarme, bei Gicht 223, 227, 228, 229 ff.
— Uraturie und 285.
— vegetabilische 366.
— zweckmäßige und unzweckmäßige 366.
Ernährungszustand, normaler 299.
Erregbarkeit, gesteigerte, bei Basedowscher Krankheit 767.
Erythema nodosum, Basedowsche Krankheit und 777.
Erythrocyten (s. a. Blut) bei Fettsucht 351.
Eunuchoidismus (s. a. Dysgenitalismus) **356**, 705.
— Blutdrüsensklerose und -insuffizienz bei 1010, 1011.
Exophthalmus bei
— Akromegalie 633.
— Basedowscher Krankheit 759, 841, 842.
— — Erklärung 761.
— — operative Beseitigung 876.

F.

Feminismus, Dysgenitalismus und 707.
Fettansatz 425.

Fette, Zuckerbildung und 3.
Fettherz 337.
Fettleber 346.
Fettmast 425.
Fettstoffwechsel,
— Basedowsche Krankheit und 773.
— Hypophyse und 459.
— Physiologie **303**.
Fettstühle, Basedowsche Krankheit und 770, 771.
Fettsucht **297**.
— Akromegalie und 627, **651**.
— — Differentialdiagnose 667.
— Albuminurie bei 335.
— anämische 331, 332.
— — Häufigkeit 341.
— — Kreislaufstörungen 340.
— Appetit bei 342.
— Arteriosklerose und 339.
— Arzneibehandlung 395.
— Ätiologie 327, 328.
— Basedowsche Krankheit 847.
— Beruf und 329.
— Blut bei 351.
— Blutdruck bei 338.
— Bronchitis und 341.
— Capillarektasien 351.
— Cholelithiasis bei 345.
— Cylindrurie bei 335.
— Definition 297.
— Dercumsche Krankheit **360**.
— Diabetes melitus und 37, 331, 332, 373.
— Dysgenitalismus und 329, 357.
— dysthyreogene **359**.
— Dystrophia adiposogenitalis 224, 327, 352.
— Eccema seborrhoicum 350.
— Einteilung 301.
— Eiweiß, Fettbildung aus 304.
— endogene 316.
— Energiebedarf bei leichter Tätigkeit 309.
— Entfettungskuren, s. diese.
— Ernährungszustand, normaler und 299.
— Eunuchenfettsucht 327, 329, **356**.
— Fasttage bei 388, 389.
— Fettanhäufungen, Lokalisation 333, 334.
— Fettgewebsnekrose des Pankreas bei 347.
— Fettherz 337.
— Fettstoffwechsel 303.
— Fettverteilung 302.
— Fettwuchs, dysgenitaler 357.
— Flüssigkeitszufuhr und 389.
— Fütterungs- und Faulheitsfettsucht 314, 315.
— — Häufigkeit 329.
— Gefahren der 335.
Fettsucht,
— Gesamtumsatz und 306.
— — Berechnung 309.
— — Faktoren desselben 307.
— — Körpergewicht und 309.
— — körperliche Arbeit 309.
— — Nahrungsaufnahme 311.
— — Oberfläche und 308.
— — Wärmeregulierung 307.
— Geschlecht und 328.
— Gicht und 219, 331, 332, 373.
— Gigantismus 357.
— Glycerin, Fettbildung aus 304.
— Glykosurie bei 331, 332.
— Greisenalter und 371.
— Hämorrhoiden 339, 346, 348.
— Harn bei 335, 348, 349.
— Hautaffektionen 350, 351.
— hereditäre 328.
— Hernien 343, 344.
— Herz und Gefäße bei 337.
— — klinische Befunde 338.
— Herzkrankheiten 331, 372.
— Hirnarteriosklerose und -blutungen bei 352.
— hybride 333, 349.
— Hypogenitalismus 329.
— hypophysäre **352**, 628.
— Hypophyse und 661.
— Hypophysentumoren 627.
— Idealgewicht 302.
— Induratio cyanotica und Lipomatosis hepatis 346.
— innere Sekretion und 325.
— Intertrigines bei 334, 351.
— Jodbehandlung 396.
— Kastration und 329.
— Keimdrüsen und 357, 358.
— Kinderfettsucht 329, 371.
— Klimakterium 329, 349, 359.
— Klinik 327, 332.
— Kohlehydrate und Fettbildung 303.
— Koliken 345.
— konstitutionelle 316.
— — Einteilung 327.
— — Entfettungskuren 371.
— — Häufigkeit, relative 329.
— — Hypophyse 327, 329.
— — Keimdrüsen 326, 327.
— — lipogene Tendenz des Organismus 324.
— — Nebennieren 326, 330.
— — Nervensystem 326, 327.
— — Pankreas 326, 330.
— — Schilddrüse 325, 326, 330.
— — Sympathicus 326, 327.
— — Umsatz 317, 323.
— — Wärmeregulation 325.
— — Wesen derselben 323.
— — Zirbeldrüse und 327.
— Körpertemperatur 335.
Fettsucht,
— Kreislauf 334 ff., 338, 339, 342.
— Lebensweise und 329.
— Leber bei 335, 346.
— Leberkrankheiten und 372.
— Leistenbrüche und 344.
— Lipoide und 303.
— Literatur 396.
— Lungenemphysem und 342.
— Magenaffektionen bei 343.
— Menstruationsstörungen 349.
— Milz bei 335.
— Myxödem und, Differentialdiagnose 548.
— myxödematöser Einschlag bei 328, 330, 359.
— Nabelbrüche und 344.
— Nahrungsstoffe, specifisch-dynamische Wirkung 311.
— Nephritis und 331, 349.
— Nervensystem 326, 327, 351.
— Neutralfett 303.
— Nierenkrankheiten 331, 372.
— Normalgewicht, Berechnung 297.
— Oberflächenberechnung 307, 308.
— Ohrenschmalz bei 350.
— Organe, innere, bei 334.
— ovariogene 327.
— Pankreas bei 346, 347.
— Perigastritis bei 343.
— plethorische 332, 333.
— — Häufigkeit 341.
— Pneumonien bei 342.
— Potenz, sexuelle 349, 359.
— Prognose 363.
— Prophylaxe 365.
— Rasse und 328, 329.
— relative 301, 331.
— Respiration bei 334, 335.
— Respirationsorgane bei 341.
— Respirationsversuche 317, 321.
— Schilddrüsenpräparate bei 394.
— Schlafsucht bei 351.
— Schrumpfniere, arteriosklerotische, und 338, 349.
— Schweißsekretion 333, 350.
— Schwindel bei 352.
— Schwitzkuren 388, 389, 394.
— Sexualorgane bei 349.
— Splanchnicussklerose 338, 339, 340, 341, 349, 372.
— Sterilität bei Frauen und 349.
— Stuhlbeschwerden bei 348.
— symptomatische 331.
— Talgsekretion 333, 350.
— Therapie 373.
— thyreogene 327, 330.
— Trägheit und 312.
— Tuberkulose und 331.

Fettsucht,
— Überkost und 313.
— Urogenitalapparat bei 348.
— Varicen 339, 351.
— Venenektasien 351.
— Verdauungsorgane bei 334, 342, 347.
— Wärmeregulation 307, 308.
— Wasserausscheidungsvermögen 349.
Fettumsatz, Pankreas und 474.
Fettwuchs, dysgenitaler 357, 707.
Fibroma molluscum, Akromegalie und 635.
Flüssigkeitszufuhr,
— Entfettungskuren und 389.
— Gicht und 227.
— Hunger und 408.
— Uraturie und 285.
Foetalismus 683.
Frauenkrankheiten, Basedowsche Krankheit und 857, 862.
Fröhlichsche Krankheit (s. a. Dystrophia adiposo-genitalis) **352**.
Fucus vesiculosus bei Fettsucht 396.
Furunculose,
— Diabetes und 53.
— Fettsucht und 351.

G.

Galaktosen 1.
Galaktosurie **88**.
Gallensekretion, Adrenalin und 456.
Gang bei Basedowscher Krankheit 779, 803, 845, 846.
Gangrän, diabetische 49.
Gasstoffwechsel,
— Akromegalie und 638.
— Basedowsche Krankheit 773.
— Hypophyse und 661.
Gastralgien bei Basedowscher Krankheit 851.
Geburt, Basedowsche Krankheit und 778.
Gefäße, Adrenalin und 454.
Gefäßgeräusche in Basedowstrumen 757.
Gehirnerkrankungen,
— Akromegalie und 631.
— Diabetes insipidus 126 ff.
— — melitus und 35, 36, 55.
— Fettsucht und 352.
Gehirnhypoplasie, Nebennierenrindenhypoplasie und 457.
Gehübungen, Entfettung und 391.
Gelenkaffektionen, Alkaptonurie und 117.
Gelenkaffektionen,
— Cystinurie und 102.
— deformierende, Differentialdiagnose 165.
— gichtische 162.
Gelenke, Basedowsche Krankheit und 778 ff., 845.
Genitaldrüsen, Kropfherz und 942.
Genu valgum,
— Dysgenitalismus und 710.
— Gigantismus und 673.
Geroderma genito-dystrophicum 696, **705**.
— Dysgenitalismus und 710.
— Zwergwuchs, hypophysärer, und 705.
Geschlechtscharaktere, sekundäre,
— Geschlechtsrichtung und 462, 463, 466.
— Gigantismus und 672.
Geschlechtsdrüsen (s. a. Keimdrüsen),
— Basedowsche Krankheit und 777, 796.
— Kindheit und 687.
— Thymus und 721, 723.
— Wachstum und 687, 688.
Geschlechtsorgane,
— Akromegalie und 631, 636.
— Epiphyse und 462.
— Gigantismus 672.
— Hypophyse und 460.
— Keimdrüse und 465.
— Nebenniere und 457, 589.
Gesichtsfelddefekte bei Hypophysentumoren 643, 647.
Gesichtsrötung, Basedowsche Krankheit und 769.
Getränke s. a. Flüssigkeitszufuhr.
Gicht **149**.
— Alveolarpyorrhoe (-periostitis) und 175.
— Amyloidniere und 172.
— Anlage 206.
— Antipyretica bei 233.
— Arthritis urica und 149.
— — akute reguläre 209.
— — chronica 210.
— arthritisch-uratische Entzündung und Tophi 198.
— Asthma bei 179.
— Ätiologie 206.
— Atmungsorgane bei 179.
— Atophantherapie 231.
— Augenerkrankungen bei 181.
— Behandlung 222.
— — diätetische 223.
— — medikamentöse 231.
— Biersche Stauung bei 235.
— Blutharnsäure 190.
— — Form und Löslichkeitsbedingungen bei 193.
Gicht,
— Blutharnsäure, Menge **192**.
— — Nachweis und diagnostische Bedeutung **191**.
— — Vermehrung und ihre Ursache 194.
— Colchicinpräparate 222, 223.
— Cystitis und 173.
— Darm bei 176.
— Definition 149.
— Diabetes und 37, 219.
— Diagnose 208.
— Einteilung 201, 208.
— Eiweißzufuhr bei 226, 227.
— Epididymitis bei 173.
— Ernährung bei 223.
— Fettsucht und 219, 331, 332, 373.
— Fettzufuhr bei 226.
— Fleischnahrung bei 223.
— Gallensteine bei 177.
— Gelenkgicht 162, 209, 212.
— — Differentialdiagnose 165.
— — Röntgenuntersuchung 160.
— Genitalien, weibliche 173.
— Geschichte 149.
— Getränke bei Gicht 227.
— Gichtablagerungen 182, 183.
— Gichtanfall, akuter 151.
— — Altersverhältnisse 152.
— — Behandlung 222.
— — Darmresorption 198.
— — Eintritt 153.
— — Gesamtumsatz 198.
— — Harnsäurekurve 154, 196.
— — Lokalisation 153, 154.
— — Magendarmtractus 174.
— — Stickstoffumsatz 198.
— — Stoffwechsel 196.
— — Vorboten 174.
— Gichtniere 168, 217.
— Harn bei 169.
— Harnsäure 184.
— — Ablagerungen 154.
— — Ausscheidungskurve und Gichtanfall 154, 196.
— — exogene und endogene 187, 188.
— Harnsäurestoffwechsel 186.
— Heberdensche Knoten 160.
— Heredität 206.
— hyperurikämische 203.
— Klinik der 150.
— Knochenherde, Röntgenuntersuchung 160.
— Kohlehydratzufuhr bei 226.
— Kreislauforgane bei 177.
— Leber bei 177.
— Literatur 235.
— Lungenemphysem bei 179.

Gicht,
— Magen bei 176.
— Massage bei 235.
— Ménièrescher Symptomenkomplex bei 181.
— Migräne und 180.
— Mineralwässer bei 226.
— Mononatriumurate in den Geweben 196.
— Morphium bei 222.
— Nephrolithiasis und 172.
— Nervensystem bei 179.
— Nierenblutungen und 173.
— Nierengicht 195, 201, 209, 217.
— — Klinisches 216.
— — stoffwechselpathologische Deutung 202.
— Nierenherde 168.
— Nierenkoliken bei 173.
— Nierenstörungen bei 216.
— Orchitis bei 173.
— Penisaffektionen bei 173.
— Phlebitis bei 178.
— Polyarthritis urica 209, 212.
— Prognose 221.
— Prostataaffektionen bei 173.
— psychische Störungen 180, 181.
— purinarme Diät 223.
— — Musterbeispiel 227.
— — Nahrungsmitteltabellen 228, 229ff.
— Purinbasen 184.
— Purinhungertage bei 226.
— Purinstoffwechsel 186, 188.
— Pyelitis und 173.
— Rachenaffektionen und 175.
— Radiumbehandlung bei 234.
— Rheumatismus und 221.
— Salicylpräparate bei 233.
— Salzsäuretherapie bei 234.
— Schrumpfnieren 170, 218.
— Speicheldrüsenerkrankungen und 175.
— Spondylarthritis bei 167.
— Stoffwechselgicht 195, 201.
— Theorien 204.
— Toleranzbestimmung 225.
— Tophi 149, 155.
— — arthritisch-uratische Entzündung und 198.
— — Lokalisation 155.
— Urate, Lactam- und Lactimformen 193, 282.
— Uraturie und 285.
— Urethritis und 173.
— Urikämie 190.
— Urikolithiasis 217.
— Verdauungsorgane bei 174.
Gigantismus **627**, **672**.
— Adipositas und 357, 674.
— Akromegalie und 627, 672, 674.
— Dysgenitalismus und 706.
— Dyspituitarismus bei 674.
Gigantismus,
— Eosinophilie bei 675.
— Extremitäten bei 672.
— Geschlechtsorgane bei 672.
— Größenzunahme 672, 676.
— Hyperpituitarismus bei 674.
— Hypophysentumoren 672.
— Hypophysen-Vorderlappenextrakt und seine diagnostische Bedeutung 674.
— Infantilismus und 705, 706, 729.
— Kopfschmerzen bei 673.
— Lebensdauer bei 676.
— Literatur 677.
— Muskelschwäche 673.
— Ovoglandoldarreichung 677.
— partieller **675**.
— Pluriglandulärerkrankungen 663, 664, 676.
— Psyche bei 672.
— Sella turcica bei 674.
— Skeletveränderungen 673.
— Stoffwechsel und 674.
— Therapie 677.
— Verlauf 676.
Glucoheptose 86.
Gluconeogenie 2.
Glycerin, Zuckerbildung aus 3.
Glykämie, Diabetes und 49.
Glykosurie 5.
— Adrenalin- 7, 456, 468, 473.
— Akromegalie und 629, 637.
— alimentäre 5.
— Basedowsche Krankheit und 773, 797.
— experimentelle 5.
— Fettsucht und 331, 332.
— Hungerdiabetes 11.
— Hypophyse und 8, 460, 468, 629, 661.
— Leber und 11, 467, 468.
— Myxödem und 545.
— Muskelarbeit und 23.
— Nahrung und 21.
— Nierendiabetes 10.
— Pankreasdiabetes 8, 467, 469.
— pharmakodynamische 468.
— Phlorrhizindiabetes 10.
— Piqûrediabetes 6, 467, 468.
— psychische Einflüsse 24.
— Schilddrüsen- 8, 472.
— Schilddrüsentherapie und 574.
— Sympathicuscentrum (Zuckercentrum) und 468.
— Vaganten- 11.
— Vergiftungs- 7.
Graefesches Symptom bei Basedowscher Krankheit 760.
Gymnastische Übungen, Entfettungskuren und 392.

H.

Haarausfall (-veränderungen),
— Akromegalie und 635.
— Basedowsche Krankheit und 776, 777.
Habitus asthenicus, Infantilismus und 694, 695.
Halsdrüsenschwellung, Basedowsche Krankheit und 780.
Halsgefäße, Struma und 944.
Halsvenenpulsation bei Basedowscher Krankheit 756.
Hämochromatose,
— Addisonsche Krankheit 596.
— Nebennierenatrophie 592.
Hämoglobin s. a. Blut.
Hämorrhoiden, Fettsucht und 339, 346, 348.
Harn (s. a. Urin) als
— kolloidales System 249.
— wässerige Lösung 246.
Harndiathesen **239**.
Harnniederschläge und -konkremente (s. a. Konkremente) **239**, **286**.
Harnorgane, Basedowsche Krankheit und 772.
Harnsäure s. a. Gicht und Uraturie.
Harnsäureausscheidung,
— Adrenalin und 456, 473.
— Akromegalie und 637.
Harnsäurekrystalle 280.
Harnsäurestoffwechsel 186.
Harnsekretion, Basedowsche Krankheit und 772.
Harnwege,
— Cystinsteine (-konkremente) der 99, 101, 102.
— Niederschläge und Konkremente (s. a. Konkremente) **239**, **286**.
Haut, Basedowsche Krankheit und 774.
Hautkrankheiten,
— Basedowsche Krankheit und 777.
— Fettsucht und 350, 351.
Hautreflexe, Diabetes und 54.
Hemianopsien,
— Akromegalie und 641, 642.
— Diabetes insipidus und 126.
— — melitus und 55, 59.
— Dystrophia adiposogenitalis und 355.
Hemmungsapparate in der Kindheit 689, 690.
Heredität, Basedowsche Krankheit und 854.
Hernien bei Fettsucht 343.

Herpes zoster,
— Basedowsche Krankheit 777.
— Diabetes und 54.
Herz,
— Adrenalin und 454.
— Basedowsche Krankheit und 754, 801.
— Diabetes und 49.
— kindliches 689.
— Struma und 936, 957.
Herzfehler, Infantilismus als Folge congenitaler (früh erworbener) 727.
Herzhypertrophie,
— Diabetes und 48, 49.
— Gicht und 178.
Herzkrankheiten, Fettsucht und 331, 372.
Herzmittel bei Basedowscher Krankheit 874.
Herzmuskelverfettung bei Basedowscher Krankheit 756.
Herznerven, Kropfherz und 943.
Herzneurosen,
— Basedowsche Krankheit 850.
— Diabetes und 49.
— thyreogene 943.
Hexonbasen 94.
Hexosen 1.
Hirndrucksymptome bei Akromegalie 639, 640, 641.
Hirsutismus, Nebenniere und 457.
Hitzegefühl bei Basedowscher Krankheit 769.
Hoden, Basedowsche Krankheit und 777, 796.
Hodenextrakte 466.
Hormone 439.
Hornerscher Symptomenkomplex, Struma und 958.
Hunger, Physiologie 408.
Hungerglykosurie 11.
Husten bei Basedowscher Krankheit 772.
Hydrocephalus,
— Akromegalie und, Differentialdiagnose 668.
— Dystrophia adiposogenitalis und 704.
— Zwergwuchs, hypophysärer, und 704.
Hydrotherapie,
— Basedowsche Krankheit 875.
— Entfettungskuren und 394.
Hyperglykämie,
— Basedowsche Krankheit 773.
— Hypophyse und 661.
Hypernephrome, Geschlechtsentwicklung und 457.
Hyperpituitarismus 354.
— Akromegalie und 628, 664.
— Gigantismus und 674.
Hyperthyreoidismus,
— Abmagerung und 418.
— Basedowsche Krankheit und 810, 811, 826.
— Schilddrüsenverfütterung (-therapie) und 445, 575.
— Struma und 933, 934.
Hypogenitalismus, Basedowsche Krankheit und 847.
Hypophyse **458**.
— Adenome der 660.
— Akromegalie und **658**.
— Anatomie 458, 659.
— Basedowsche Krankheit und 798, 814, 847.
— Blutdruck und 663.
— Chemie, physiologische 460.
— Diabetes insipidus und 126, 629, 637.
— — melitus und 629.
— Exstirpation und ihre Folgen 353, 354, 459, 660.
— Fettsucht und 459, 460, 627, 661.
— Gasstoffwechsel und 661.
— Gesamtumsatz und 474.
— Geschlechtsorgane und 460.
— Glykosurie und 8, 460, 468, 629, 661.
— Hinterlappen der 659.
— Hyperglykämie und 661.
— Infantilismus und 698.
— Jodbindung durch die 460.
— Keimdrüsen und 459, 460, 465, 662, 664, 665.
— — Wechselwirkungen 688, 712, 713.
— Knochenwachstum 661, 662.
— Kohlehydratstoffwechsel 661.
— Kolloid der 458, 459.
— Kretinismus und 508.
— Kropfherz und 942.
— Milz und 460.
— Myxödem und 549, 565.
— Nebennieren und 460.
— Physiologie 354, 458, 459, 660, 663.
— Pituitrinwirkungen 460, 661, 662, 663.
— Polyurie und 460, 637, 662.
— Purinumsatz und 638.
— Schilddrüse und 459, 460.
— Schwangerschaft 459, 665.
— Stoffwechsel und 460, 661.
— Thymusdrüse und 460.
— Vorderlappen der 659.
— Wachstum und 459, 628, 712, 713.
— Zahnentwicklung und 459.
— Zellformen der 659.
— Zuckerstoffwechsel 661, 662.
— Zwergwuchs und 703, 704.
Hypophysenerkrankungen, Einteilung 663, 664.
Hypophysenextrakte 460.
Hypophysentumoren 628, 656, 658.
— Akromegalie und 627.
— Anosurie bei 649.
— Cerebrospinalflüssigkeit, Abgang aus der Nase bei 649.
— Dystrophia adiposo-genitalis 352, 355.
— Fettsucht und 627, 628.
— Gesichtsfelddefekte 643, 647.
— Gigantismus und 672.
— Hirndrucksymptome 639 ff.
— Nystagmus bei 649.
— Pupillen bei 649.
— Schlafsucht und Schlaflosigkeit bei 651.
— Sehstörungen 641, 642, 649.
— Sella turcica bei 643, 647, 648, 649.
— Symptome 355, 639.
— Therapie, chirurgische 668.
Hypopituitarismus 354.
— Akromegalie und 628.
Hypothyreose 533.
— atypische Formen 849.
— Basedowsche Krankheit und 848.
— Struma und 924, 925.
— — Ätiologie und Symptome 931.
Hypovarie, Basedowsche Krankheit und 847.
Hysterie, Tetanie und, Differentialdiagnose 621.

I.

Icterus gravis, Basedowsche Krankheit und 771.
Idiotie und Kretinismus, Differentialdiagnose 519.
Impotenz bei Diabetes 51.
Inanition,
— inkomplette 412.
— komplette 408.
Infantilismus **681**.
— Definition 683, 684.
— Dysgenitalismus 689, 705.
— dysthyreogener 696.
— dystrophischer 683, 686, **715**.
— Einteilung 693, 694.
— — Antonsche 682.
— Ernährung und 686.
— Foetalismus 683.
— formaler 686, 692, 693.
— genereller 682.
— Geroderma genito-dystrophicum bei 696.
— Gigantismus und 705, 706, 729.
— Habitus asthenicus 683, 694.
— Herzfehler, congenitale (früh erworbene) und 727.
— Historisches 681.

Infantilismus,
— infantile Züge 694.
— Infektionskrankheiten 695. **724.**
— innere Sekretion und 693, 696.
— Keimdrüsenfunktion 688.
— Kindheit (s. diese) und ihre Merkmale 684.
— Konstitution und 695.
— Lebensalter und 683.
— Lipoide und 726.
— Literatur 743.
— Lorainscher 714, 715.
— materieller 685, 692.
— Minderwertigkeit 695.
— Myxödem und 682.
— Nervensystem und 689.
— Neurosen und 682.
— partieller 682, 694.
— pluriglandulärer 683, 713.
— Psyche und 689.
— psychischer 682, **729**.
— — Assoziationen 732.
— — Formen 732.
— — kriminelle und soziale Bedeutung 737.
— — Nervosität des einzigen Kindes 740.
— — Pathogenetisches 741, 742.
— — Phantasieleben 735.
— — reiner, ohne körperlichen Infantilismus 735.
— — Schwachsinn und, Differentialdiagnose 736.
— — Suggestibilität 733.
— — Tic général 738.
— — Wortbegriffe 732.
— Senilität, vorzeitige 695, 696.
— Status thymicolymphaticus 716, 720.
— Syphilis und 724.
— Tic général und 738.
— Tuberkulose und 695.
— Wachstum und 684, 693.
— Zwergwuchs 698.
Infektionskrankheiten,
— Abmagerung und Ernährung bei 422, 431.
— Basedowsche Krankheit und 780, 808, 819, 857, 862.
— Diabetes und 33.
— Infantilismus und 695, **724**.
— Myxödem und 536, 555.
— Tetanie und 611, 612.
Influenza,
— Basedowsche Krankheit und 808, 819.
Innersekretorische Drüsen (s. a. „Drüsen" und „Endokrine"),
— Infantilismus und 693, 696.
— Wachstum und 693.
Insuffizienz, pluriglanduläre, endokriner Drüsen 1009.
Intertrigo, Fettsucht und 334, 351.
Intoxikationen,
— interkurrente, bei Basedowscher Krankheit 857, 862.
— Myxödem und 537.
— Tetanie und 612.
Ionen 242.
Ionenacidität und Titrationsacidität 243.
Iritis, Gicht und 161.

J.

Jodbasedow 805, 820, 821, 848.
Jodbehandlung,
— Basedowsche Krankheit und 861, 868.
— Fettsucht und 396.
— Struma und 968, 970, 971, 975.
Jodgehalt,
— Basedowstruma 804, 805.
— Schilddrüse 444, 806, 807.
— Struma 897, 898.
Jodismus 970, 972.
Jodothyrin 444.
Jodothyrinbehandlung, Myxödem und 567.
Jodspeicherung in der Schilddrüse 444, 806, 807.
Jugularvenenpulsation bei Basedowscher Krankheit 756.

K.

Kachexie (s. a. Magerkeit) **138**, **401**.
— Bantische Krankheit 146.
— Bothriocephalusanämie 143.
— Definition 138.
— Eiweißabbau und -aufbau bei 139, 140ff.
— endogene und exogene 144, 145.
— Fieber 144.
— Inanition und 141.
— Intoxikationen und 145.
— Krebskachexie 138ff.
— — Autolyse 140.
— — Blutschädigungen 141.
— — Urin 142.
— Literatur 147.
— Malaria 144.
— Schilddrüsenstoffe und 145.
— Sepsis 144.
— Symptomatologie 138.
— Therapie 147.
— toxischer Faktor 138, 139.
— Tumorwachstum bei Carcinommäusen 142.
— Typhus 144.
Kalkstoffwechsel **257**.
— Adrenalin und 473.
— Schilddrüse und 472.
— Tetanie und 608.
— Thymusdrüse und 472.
Karellsche Milchkur, Entfettung durch 387, 388.
Kartoffelkur,
— Rosenfeldsche 385.
— Uraturie und 285.
Kastration, Folgen der 465.
Kastrationsfettsucht **356**.
Katarakt,
— Diabetes und 58.
— Tetanie und 608.
Kationen 242.
Keimdrüsen (s. a. Geschlechtsdrüsen)
— Addisonsche Krankheit 592.
— Akromegalie 650, 664, 665.
— Dysgenitalismus und 707.
— Epiphyse und 462, 465.
— Fettsucht und 357, 358.
— Gesamtumsatz und 474.
— Geschlechtscharaktere, sekundäre und, Geschlechtsrichtung 463, 464, 466.
— Geschlechtstrieb 465.
— Gigantismus und 672.
— Hypophyse und 459, 460, 465, 662, 664, 665.
— — Wechselwirkungen 688, 712, 713.
— Implantationsversuche 466.
— Infantilismus und 688.
— Kastration 465.
— Kohlehydratstoffwechsel 471.
— Kretinismus und 509.
— Leydigsche Zwischenzellen 462.
— Myxödem und 550.
— Nebenniere und 457, 465.
— Pubertätsdrüse 463.
— Thymusdrüse und 447, 465.
— Transfusionsversuche 466.
— Transplantationsversuche 464, 466.
— Wachstum und 662, 687, 688, 712, 713.
Ketonurie 26, 28.
Ketose 1.
Kindertetanie 613.
Kindheit,
— Assoziationstätigkeit 591.
— Geschlechtsfunktion (-drüsen) und 687.
— Hemmungsapparate 689, 690.
— Herz und Gefäße 689.
— Merkmale der 684.
— Nervensystem und Psyche 689.
— Suggestibilität in der 690.
— Übererregbarkeit 689.

Kindheit, Wachstum und 684.
Klimakterium, Fettsucht und 349, 359.
Knochenatrophie, Diabetes und 58.
Knochenmark, Basedowsche Krankheit und 803.
Knochenmetastasen, Struma maligna und 1003.
Knochensystem, Basedowsche Krankheit und 778, 802, 846.
Knochenwachstum (s. a. Wachstum),
— Basedowsche Krankheit 847.
— Hypophyse und 459, 661.
— Schilddrüse und 445.
Knorpelfärbungen bei Alkaptonurie 116, 117.
Kochersches
— Basedowblutbild 782, 784.
— Drucksymptom bei Struma 956.
— Lidsymptom bei Basedowscher Krankheit 760.
Kochsalzarme Ernährung bei Uraturie 285.
Kochsalzhunger 416.
Kodein bei Diabetes 75.
Koffeinglykosurie 468.
Kohlehydrathunger 411, 415, 417.
Kohlehydratkuren bei Diabetes 70, 73.
Kohlehydratstoffwechsel,
— Basedowsche Krankheit 773.
— Epithelkörperchen und 471.
— Gesamtstoffwechsel und 471.
— Hypophyse und 354, 601.
— Keimdrüsen und 471.
— Pankreas und 467, 469, 470.
— Schilddrüse und 471.
— Zuckerstich Claude-Bernards 467.
Koliken bei Fettsucht 345.
Kolloide 249.
Konkremente und Niederschläge im Harn und in den Harnwegen **239**, **286**.
— Anelektrolyte 242.
— Avogadrosche Regel 241.
— Cystinurie 286.
— Dissoziation, elektrolytische 242.
— Dissoziationsgrad bei Salzen, Säuren und Laugen 242.
— Elektrolyte 242.
— Harn als kolloidales System 249.
— — als wässerige Lösung 246.
— Harndiathesen 239.
Konkremente und Niederschläge im Harn und in den Harnwegen,
— hydrolytische Spaltung 244.
— Ionen, Anionen und Kationen 242.
— Ionenacidität und Titrationsacidität 243.
— Kolloide 249.
— Konkrementbildung **286**.
— — Einteilung der Steine 289.
— — Gerüstsubstanz 287.
— — Historisches 286.
— — Schichtung, konzentrische 288.
— Literatur 293.
— Löslichkeitsprodukt 245.
— Lösungen, gesättigte und übersättigte 245.
— — Impfung derselben 245.
— Massenwirkungsgesetz 243.
— Niederschlagsbildung 253.
— Oxalurie (s. a. diese) 240, 269.
— Phosphaturie (s. a. diese) 239, 240, 254.
— Physikalisch-Chemisches 241.
— Schutzkolloide 250.
— Steinbildung 289 ff.
— Steinkerne, Entstehung 289.
— Uraturie (s. a. diese) 240, 280.
— Ziegelmehlsediment 239.
Konstitution, Wachstum und 684.
Konvulsionen bei Akromegalie 639, 640.
Kopfschmerzen bei
— Akromegalie 631.
— Basedowscher Krankheit 769.
Körpertemperatur,
— Addisonsche Krankheit 593.
— Adrenalin und 456, 473.
— Akromegalie und 653.
— Basedowsche Krankheit 774.
— Hypophyse und 354.
Krämpfe bei
— Basedowscher Krankheit 766.
— Tetanie 604.
Krebskachexie 423.
Kreislauf, Schilddrüse und 444.
Kretinismus **477**.
— angeborener 500.
— Ätiologie 509.
— Augenerkrankungen 489.
— automatische Bewegungen bei 494.
— Becken bei 504.
— Beginn und Entwicklung des 501.
— Blut 489.
Kretinismus,
— Bodentheorie des 510.
— Brustkorb und Bauch 487.
— Diagnose 500, 517, 518.
— Differentialdiagnose 518.
— — Idiotie 519.
— — Mongolismus 519.
— — Myxödem 520.
— — Zwergwuchs 518.
— Disposition 500.
— Epithelkörperchen 509.
— erworbener 500.
— Essen und Trinken 496.
— Extremitäten 484.
— Gang 495.
— Gehirn 505.
— Genitalapparat 487.
— Geruch und Geschmack 490.
— Geschlecht und 483.
— Gesichtsbau 485, 503.
— Gesichtsmasse 486.
— Haare und Nägel 488.
— Habitus 484.
— Halbkretins 498.
— Harnentleerung 496.
— Hautdecke 488, 504.
— Historisches 477.
— Hüftgelenk 495.
— Hypophyse 508.
— Idiotie 492.
— Infektionstheorie 512.
— innere Organe 488.
— Keimdrüsen und 509.
— Körperhaltung 495.
— Kretinoide (Kretinöse) 499.
— Kropf 486.
— Lebensalter 483.
— Lebensdauer 502.
— Literatur 528.
— mariner 520.
— Messungen 484.
— Muskulatur 505.
— Nomenklatur 478.
— Ohren 485.
— Ohrenkrankheiten 490.
— Ossifikation 503.
— Pathogenese 509.
— pathologische Anatomie 502.
— Prophylaxe 527.
— Psyche bei 493.
— Röntgenologisches 484.
— Säuglingskretinismus 500, 518.
— Schädelbau 502.
— Schilddrüse und 508.
— Schilddrüsentheorie 514, 515.
— Sensibilität 492.
— Sexualität 494.
— Sinnesorgane 489.
— Speichelfluß 485.
— sporadischer (s. a. Myxoedema congenitale et infantile) **554**.

Kretinismus,
— Sprachvermögen 491.
— stationärer Zustand, Besserungen, Verschlimmerungen 501, 502.
— Stoffwechsel 496.
— Stuhlentleerung 496.
— Symptome 483.
— Taubstummheit 490.
— Therapie 521.
— — Erziehung und Pflege 521.
— — Implantation gesunder Schilddrüsen 527.
— — Schilddrüsenpräparate 521 ff.
— Thymus und 509.
— Tiererkrankungen 500.
— Todesursachen 502.
— Toxintheorie 514.
— Trinkwassertheorie 511.
— Verlauf 500.
— Vollkretins 493, 497.
— Vorkommen 478.
— Wachstumsstörungen 484, 503.
— Zähne 485.
Kropf (s. a. Struma) 883.
— Kretinismus und 486.
Kropfherz 936.
— Arteriosklerose und 942.
— Basedowsche Krankheit und 850.
— dyspnoisches 957.
— Genitaldrüsen und 942.
— Herzmuskel bei 942.
— Herznerven und 943.
— hyperthyreotisches 937.
— Hypophyse und 942.
— hyperthyreotisches (dysthyreotisches) 938.
— Jodbehandlung und deren ätiologische Bedeutung bei 941.
— Kombination verschiedener Formen 941.
— mechanisches 957.
— Nebennieren und 942.
— Parathyreoidea und 942.
— Stauungs- 936, 957.
— Thymus und 942.
— thyreotoxisches 850.
Kropftod 956.
Kyphoskoliose,
— Akromegalie und 631, 656.
— Gigantismus und 673.

L.

Lactation,
— Basedowsche Krankheit 856.
— Tetanie und 613.
Lactosurie **88**.
Lähmungen,
— Basedowsche Krankheit 766.
— Diabetes und 54.
Langerhansscher Inselapparat des Pankreas und seine innersekretorische Funktion 466.
Laryngeus, N., Struma und 958.
Laryngospasmus, Tetanie und 607.
Larynx, Struma und 947.
Lävulose 1.
Lävulosurie **86**.
Leber,
— Basedowsche Krankheit 801.
— Cystininfiltrationen der 101.
— diabetogene Fähigkeit der 11.
— Glykosurie und 467, 468.
— Sympathicuscentrum (Zuckercentrum) und 468.
— Zuckerstich und 467, 468.
Leberatrophie, akute gelbe und Cystinurie 100.
Leberinduration, cyanotische, bei Fettsucht 346.
Leberkrankheiten, Fettsucht und 372, 373.
Leberlipomatosis 346.
Leberschwellung, Gicht und 177.
Leistenbrüche, Fettsucht und 344.
Leptynol bei Fettsucht 396.
Leukocyten, Basedowsche Krankheit und 782.
Leydigsche Zwischenzellen der Keimdrüsen 462.
Libido sexualis,
— Basedowsche Krankheit 778.
— Diabetes und 51.
Lider, Augen-, Basedowsche Krankheit und 760, 764, 765, 766, 775.
Lipämie bei Diabetes 25, 50, 51.
Lipodystrophia progressiva 405.
Lipoide 303.
— Infantilismus und 726.
— Nebennierenrinde und 457.
— Wachstum und 687.
Lipomatosis,
— interstitielle der Muskulatur bei Basedowscher Krankheit 802.
— universalis (s. a. Fettsucht) **297**.
Lipome des Epigastriums bei Fettsucht 343, 344.
Literatur,
— Addisonsche Krankheit 599.
— Akromegalie 677.
— Alkaptonurie 119.
— Cystinurie 104.
— Diabetes insipidus 137.
— — melitus 80.
— Diaminurie 106.
Literatur,
— Drüsen, endokrine 474.
— Fettsucht 396.
— Galaktosurie 90.
— Gicht 235.
— Gigantismus 677.
— Glucoheptose 86.
— Infantilismus 743.
— Kachexie 147.
— Konkrement- und Niederschlagsbildungen im Harn und in den Harnwegen 293.
— Kretinismus 528.
— Lactosurie 90.
— Lävulosurie 88.
— Magerkeit und Abmagerung 433.
— Maltosurie 86.
— Myxödem 576.
— Pentosurie 92.
— Sekretion, innere 474.
— Tetanie 624.
Lufthunger bei Basedowscher Krankheit 772.
Luftkurorte bei Diabetes 74.
Lungen, Adrenalinwirkung auf die 454.
Lungenemphysem,
— Fettsucht und 342.
— Gicht und 179.
— Struma und 955.
Lungengangrän, Diabetes und 48.
Lungenmetastasen bei Struma maligna 1004.
Lungentuberkulose,
— Abmagerung bei 422.
— Diabetes und 35, 48.
— Infantilismus und 695.
— Überernährungskur bei 431.
Lymphatischer Apparat bei
— Basedowscher Krankheit 774, 791.
— — pathologische Physiologie 814, 815.
Lymphatischer Status,
— Basedowsche Krankheit und 792, 815, 817, 846.
— Thymus und 448.
Lymphdrüsen, Basedowsche Krankheit und 780, 791.
Lymphocytose,
— Addisonsche Krankheit 596.
— Akromegalie und 639.
— Basedowsche Krankheit und 783, 784.
— Tetanie und 608.

M.

Mac Carrison und Messerlische Behandlung des Kropfes 976.
Macies (s. a. Magerkeit, Kachexie) **401**.

Magencarcinom, Fettsucht und 343.
Magendarmkrankheiten,
— Diamine bei 105.
— Tetanie und 611.
Magenmotilität, Basedowsche Krankheit und 771.
Magensekretion, Adrenalin und 456.
Magerkeit und Abmagerung (s. a. Kachexie) **401**.
— Alkoholica bei 428.
— Arsendarreichung bei 433.
— Arteriosklerose 404, 405.
— Asthenie und 403.
— Bäder bei 429.
— Basedowsche Krankheit 418.
— Bettruhe bei 428, 429.
— Bier bei 428.
— chronische Erkrankungen und 422.
— Definition 401, 406, 407.
— Diabète maigre 423.
— Eier und Eierspeisen bei 428.
— Einteilung 401, 406.
— Eiweißmast bei 424.
— Eiweißzerfall, infektiös-toxischer 420, 421, 423.
— Enteroptose und 403.
— Ernährungsschema nach Umber 429, 430, 431.
— Fettmast (-ansatz) bei 425.
— Gemüse bei 428.
— Grade der 401, 402.
— Heredität 402, 403.
— Hunger und 408.
— — Acetonkörperausscheidung 410.
— — Arbeitsleistung im 411.
— — Eiweißhunger 413, 416.
— — Eiweißumsatz im 408.
— — Harn 410, 417.
— — Kohlehydrathunger 411, 415, 417.
— — Körpergewicht 409.
— — Lebensalter 412.
— — Organfunktionen 411, 412.
— — Organgewichte 409.
— — Salzhunger 416.
— — Verdauungssekrete 410.
— — Wasseraufnahme 408, 411.
— Hungerkost 412.
— Hyperthyreoidismus 418.
— Inanition, inkomplette 412.
— — komplette 408.
— Infektionskrankheiten und 420, 421, 422.
— Kachexie und 423.
— Kohlehydrathunger 411, 415, 417.
— konstitutionelle 402, 403, 404.
— Lipodystrophia progressiva 405.
Magerkeit und Abmagerung,
— Literatur 433.
— Lungentuberkulose 422.
— — Überernährungskuren 431.
— Mehlspeisen bei 428.
— Milch (Milchpräparate) bei 428.
— Merkmale der 401.
— Muskelübungen bei 433.
— Nährpräparate bei 428.
— Normalgewicht 401.
— salzarme Ernährung und 416.
— Stoffwechselkrankheiten 423.
— Symptome und Folgen der 407.
— Therapie 424.
— Tumoren, maligne 423.
— Umsatzsteigerung und 418.
— Unterernährung 408, 412.
— Ursachen 406.
— Wasserverluste und Wasserretention 421, 424.
Magnesiumstoffwechsel **258**.
Makroglossie, Akromegalie und 632, 633.
Malaria,
— Diamine bei 105.
— Infantilismus und 724.
Maltosurie 86.
Mamma, Basedowsche Krankheit und 778.
Mannose 1.
Marasmus (s. a. Magerkeit, Kachexie) 401.
Masern, Basedowsche Krankheit und 819.
Massage bei
— Entfettungskuren 392, 393.
— Gicht 235.
Massenwirkungsgesetz 243.
Mastkuren 425, 426.
Mechanische Übererregbarkeit der Muskeln und Nerven bei Tetanie 607.
Mediastinaltumoren, Struma intrathoracia und, Differentialdiagnose 963.
Megalogastrie, Fettsucht und 343.
Menièrescher Symptomenkomplex bei Gicht 181.
Menstruationsstörungen,
— Addisonsche Krankheit und 597.
— Akromegalie und 636.
— Basedowsche Krankheit und 777, 796, 856.
— Dystrophia adiposogenitalis und 353.
— Fettsucht und 349.
Menstruationsstörungen
— Nebennierenerkrankungen und 593.
— Tetanie und 613.
Mesenterialdrüsenschwellung, Basedowsche Krankheit und 780.
Migräne bei
— Basedowscher Krankheit 769.
— Gicht 180.
Milch, thyreoidektomierter Tiere bei Basedowscher Krankheit 869.
Milchkuren,
— Diabetes und 73.
— Entfettung durch 387 ff.
Milz,
— Basedowsche Krankheit und 780, 791.
— Hypophyse und 460.
Mineralstoffwechsel,
— Adrenalin und 473.
— Akromegalie und 638.
— Keimdrüsen und 474.
Mineralwässer bei
— Diabetes 74.
— Fettsucht 390.
— Gicht 226.
— Oxalurie 280.
Moebiussches Symptom bei Basedowscher Krankheit 761.
Mongolismus,
— Infantilismus und 681, 682.
— Kretinismus und, Differentialdiagnose 519.
— Myxoedema congenitale (infantile) und, Differentialdiagnose 563.
Moritzsche Entfettungskur 387.
Morphium bei akuten Gichtanfällen 222.
Muskelatrophie, Akromegalie und 651, 657.
Muskelkrämpfe, Tetanie und 605.
Muskellähmungen, Tetanie und 609.
Muskelschwäche,
— Akromegalie und 631, 651.
— Basedowsche Krankheit und 767, 802.
— Diabetes und 57.
— Gigantismus und 673.
Muskelübungen, Überernährungskuren und 433.
Muskulatur,
— Basedowsche Krankheit 802.
— Übererregbarkeit bei Tetanie 607.
Myasthenia pseudoparalytica bei Basedowscher Krankheit 767, 802, 846.

Myokarditis, Basedowsche Krankheit und 756, 801.
Myxödem 533.
— Akromegalie und, Differentialdiagnose 666.
— Arsenpräparate bei 565, 574.
— atypische Formen 849.
— Basedowsche Krankheit und 848.
— congenitales infantiles **554**.
— — Alkoholismus der Eltern und 555.
— — Ätiologie 555.
— — Bauch bei 558.
— — Beginn 556, 561, 562.
— — Begriff 554.
— — Blut 561.
— — Chondrodystrophia foetalis 563.
— — Diagnose und Differentialdiagnose 562.
— — Epithelkörperchen 565.
— — Forme précoce et tardive 555.
— — Gehen und Stehen 559, 562.
— — geschlechtliche Entwicklung 558.
— — Gesicht 558.
— — Haare 557.
— — Harnentleerung 560.
— — Haut 556, 563.
— — Heredität 555.
— — Hypophyse bei 565.
— — Infektionskrankheiten und 555.
— — Knochen und Gelenke 557, 564, 565.
— — Konsanguinität der Eltern 555.
— — Körpertemperatur 561.
— — Lebensdauer 562.
— — Mongolismus und, Differentialdiagnose 563.
— — Muskulatur 558.
— — Nahrungsaufnahme 560, 562.
— — nervöse Belastung 555.
— — Ohrenmißbildungen 558.
— — Opticusatrophie bei 565.
— — pathologische Anatomie 563.
— — psychische Eigenart 559, 562.
— — Rachentonsille 557.
— — Rachitis und, Differentialdiagnose 563.
— — Reflexe 560.
— — Schilddrüse 565.
— — Schilddrüsendefekt 555.
— — Schleimhäute 557.
— — Schweißsekretion 557.
— — Sinnesorgane 560.
— — Sprache 562.
— — Stoffwechsel 561.
Myxödem,
— congenitales infantiles,
— — Stuhlentleerung 560.
— — Symptome 556.
— — Syphilis hereditaria 555.
— — Thymus bei 565.
— — Thyreoiditis 536, 555.
— — Übertragung durch basedow- und kropfkranke Ammen 555.
— — Verlauf 561.
— — Vorkommen 556.
— — Wachstumstörung 557.
— — Zähne (Zahnung) 557.
— — Zunge und Gaumen 558.
— — Zwergwuchs und, Differentialdiagnose 562, 563.
— Definition 533.
— Diät bei 569.
— Glykosurie bei 545.
— Historisches 533.
— idiopathisches **535**.
— — Akromegalie und, Differentialdiagnose 548.
— — Albuminurie bei 545.
— — Arteriosklerose und **537**.
— — Ätiologie 535.
— — Ausgang 547.
— — Basedowsche Krankheit 536.
— — Blut 544.
— — Diagnose und Differentialdiagnose 547, 548.
— — Erkältung und 535.
— — familiäres Vorkommen 537.
— — Fettsucht und, Differentialdiagnose 548.
— — Formes frustes 547.
— — Gang 543.
— — Gemütsbewegungen 535.
— — geographische Verbreitung 538.
— — Geschlecht und 537.
— — Geschlechtsorgane und Geschlechtssphäre des Weibes 535, 544.
— — Geschlechtstrieb 544.
— — Greisenalter und 537.
— — Haarausfall bei 539.
— — Harn 545.
— — Hautaffektionen und, Differentialdiagnose 548.
— — Hautveränderungen bei 538, 549.
— — Heredität 537.
— — Hypophyse bei 549.
— — Infektionskrankheiten und 536.
— — Intoxikationen und 537.
— — Keimdrüsen 550.
— — Körpertemperatur 544.
— — Lebensalter 537, 538.
Myxödem,
— idiopathisches,
— — Lebensdauer 547.
— — motorische Schwäche (Trägheit) 543.
— — Muskelerregbarkeit 543.
— — Nägel 540.
— — Nebennieren bei 550.
— — nephritische Ödeme und, Differentialdiagnose 547.
— — Nervenkrankheiten 537.
— — nervöse Symptome 542.
— — pathologische Anatomie 548.
— — Perspiratio insensibilis 539.
— — Prognose 547.
— — Psyche und Psychosen 541, 542.
— — Reflexe 543.
— — Schilddrüse 535, 544, 549.
— — Schilddrüsentumoren 536.
— — Schleimhäute 540.
— — Schweißsekretion 539.
— — Sinnesorgane 543.
— — Spätstadium 547.
— — Sprachstörungen 543.
— — Symptome 538.
— — Syphilis und 536.
— — Todesursachen 547.
— — Tuberkulose und 536.
— — Verdauungsstörungen 544.
— — Verlauf 546.
— — Zähne 540.
— Kretinismus und, Differentialdiagnose 520.
— Literatur 576.
— operatives (s. a. Cachexia strumipriva) **551**.
— Schilddrüsentherapie 566, 567 ff.
— — Dosierung 569.
— — Implantationen (Injektionen) 566, 568, 574, 575.
— — Nebenwirkungen 574.
— — Resultate 569.
— — Stoffwechsel 573.
— — Wert und Wirksamkeit 568.
— Stoffwechsel bei 545, 546.
— Therapie 565.

N.

Nabelbrüche, Fettsucht und 344.
Nahrungseinschränkung, Wachstum und 687.
Nasenrachenerkrankungen, Basedowsche Krankheit und 857, 862.

Natron bicarbonicum bei Coma diabeticum 76.
Nebennieren,
— Addisonsche Krankheit 594.
— Adrenalin 456.
— — Chemie 450.
— — Physiologie 451.
— Adrenalsystem (Mark) 449.
— akzessorische 583.
— Anatomie 448, 582 ff.
— Basedowsche Krankheit und 796, 845.
— — pathologische Physiologie 813.
— Chemie der 450.
— Cholesterinester 457.
— Cholin 456.
— chromaffines Gewebe 584, 585, 586.
— Defekt der 589.
— entgiftende Funktionen 457.
— Exstirpation 449.
— Gehirnhypoplasie und 457.
— Gesamtstoffwechsel und 472.
— Geschlechtsorgane und 457, 589.
— Hirsutismus 457.
— Hypophyse und 460.
— Interrenalsystem (Rinde) 449.
— Keimdrüsen und 457, 465.
— Kohlehydratstoffwechsel und 471.
— Kropfherz und 942.
— Lipoidgranula in den Rindenzellen 457.
— Mißbildung der Genitalorgane bei Defekt der 589.
— Myxödem und 550.
— Pathologie der 589.
— Physiologie 449, 582 ff.
— Rindensubstanz, physiologische Chemie 456.
— Schwangerschaft und 457.
— Thymus und 447.
— Vasodilatin 457.
Nebennierenerkrankungen,
— akute 589, 590.
— angeborene 589.
— Ätiologie 592.
— Atrophie 590.
— Blutungen 589.
— chronische 590.
— cirrhotische 591.
— Defekt der Nebenniere 589.
— Diabète broncé 592.
— Entzündung, hämorrhagische 589.
— Geschlecht und 592.
— Hämochromatose 592.
— Hyperplasien 591.
— Körpertemperatur 593.
— Krankheitsdauer 592.
Nebennierenerkrankungen,
— Lebensalter 592.
— lymphatisches System 592.
— Menstruationsstörungen 593.
— Muskelschwäche und Ermüdungsgefühl 593.
— Pigmentierungen 593.
— Potenz, sexuelle, bei 593.
— primäre 589, 590.
— sekundäre (s. a. Addisonsche Krankheit) 594.
— Sympathicus bei 591.
— Symptome 592.
— Syphilis 591, 594.
— Trauma und 592.
— Tuberkulose 591, 594.
Nebennierenpräparate bei Basedowscher Krankheit 871.
Nebenschilddrüsen (s. a. Parathyreoidea), Druckschädigung durch Struma 959.
Nephritis,
— Basedowsche Krankheit und 771, 819.
— Diabetes und 50.
— Fettsucht und 331.
— Myxödem und, Differentialdiagnose 547.
— Tetanie und 612.
Nephrolithiasis, Gicht und 172.
Nerven, Übererregbarkeit bei Tetanie 606, 607.
Nervenkrankheiten, Myxödem und 537.
Nervensystem,
— Basedowsche Krankheit 801.
— Infantilismus und 689.
— Kindheit und 689.
— vegetatives (s. a. Vegetatives Nervensystem) **452**.
— — Adrenalin und 452.
— — endokrine Drüsen und 437, 439.
Netzhautarterienpulsation bei Basedowscher Krankheit 756.
Neuralgien,
— Diabetes und 54.
— Gicht und 180.
Neuritis, Diabetes und 54.
Neurolipomatosis dolorosa 361.
Neuropathie, Basedowsche Krankheit und 767, 768, 842, 843.
Neurosen, Infantilismus und 682.
Niederschläge und Konkremente im Harn und in den Harnwegen (s. a. Konkremente) **239**, **286**.
Niere,
— Adrenalin und 456.
— Basedowsche Krankheit und 801.
— Cystininfiltrationen der 101.
Nierenblutungen, Gicht und 173.
Nierendiabetes 10.
Nierengicht 201, 209.
Nierenkrankheiten, Fettsucht und 372.
Normalgewicht, Berechnung 297.
Nykturie bei Diabetes insipidus 132.
Nystagmus,
— Basedowsche Krankheit 765.
— Hypophysentumor und 649.

O.

Obesitas (s. a. Fettsucht) **297**.
— genitalis (s. a. Dysgenitalismus) **705**.
Obstkuren bei
— Fettsucht 390.
— Uraturie 285.
Ochronose, Alkaptonurie und 115, 116.
Oculomotoriuslähmung, Hypophysentumoren und 639.
Ohren, blaue, bei Alkaptonurie 116, 117.
Ohrenerkrankungen,
— diabetische 59.
— Kretinismus und 490.
Opium bei Diabetes 74.
Opticusaffektionen, Dystrophia adiposo-genitalis und 355.
Opticusatrophie,
— Akromegalie und 641.
— Myxoedema congenitale (infantile) und 565.
Orchitis, gichtische 173.
Organotherapie bei Basedowscher Krankheit 870.
Örtels Entfettungskur 385.
Osmotischer Druck bei Lösungen 241.
Oesophagus, Struma und 951, 959.
Osteitis deformans Paget, Akromegalie und, Differentialdiagnose 667.
Osteoarthritis deformans, Alkaptonurie und 117.
Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique, Akromegalie und, Differentialdiagnose 667.
Osteomalacie,
— pluriglanduläre Insuffizienz endokriner Drüsen und 1011.
— Tetanie und 608.

Osteomalacische Veränderungen bei Basedowscher Krankheit 779, 846.
Ovarialpräparate bei Basedowscher Krankheit 870, 871.
Ovarien bei Basedowscher Krankheit 796, 847.
— pathologische Physiologie 812.
Ovarienbestrahlung bei Basedowscher Krankheit 868.
Ovoglandol bei Akromegalie 672.
Oxalsäurestoffwechsel,
— Pathologie **273**.
— Physiologie **270**.
Oxalurie **269**.
— Behandlung 278.
— Calciumoxalatkrystalle 269.
— Diabetes und 275.
— Ernährung bei 278.
— Ikterus und 273.
— Kalktherapie bei 279, 280.
— klinische Erscheinungen bei 269, 273, 274.
— Kolloidschutz und 277.
— Magnesiumsalze bei 276.
— Mikroorganismen im Körper bei 275.
— Mineralwässer bei 280.
— Neurasthenie und 269.
— Sedimentbildung 275.
Oxydationsprozesse im Körper,
— Basedowsche Krankheit 773.
— Hypophyse und 354.

P.

Palladiumhydroxydul bei Fettsucht 396.
Pankreas,
— Basedowsche Krankheit und 797, 813.
— Diabetes mellitus und 467, 469, 470.
— Exstirpation und deren Folgen 467, 473.
— Fettgewebsnekrose des 347.
— Gesamtstoffwechsel und 473, 474.
— Kohlehydratstoffwechsel und 467, 470, 471, 474.
— Langerhansscher Inselapparat des 466.
— Unterbindung seiner Ausführungsgänge und ihre Folgen 467.
Pankreasatrophie, granuläre, bei Diabetes 47.
Pankreasdiabetes 8, 467, 469.
Pankreaserkrankungen, Basedowsche Krankheit und 848.
Pankreaslipomatose, Fettsucht und 346.
Pankreaspräparate bei Basedowscher Krankheit 870, 871.
Pankreassekretion,
— Adrenalin und 456.
— Basedowsche Krankheit und 771.
Pankreon bei Diabetes 75.
Parastruma carcinomatosa 999.
Parathyreoideae glandulae (s. a. Epithelkörperchen) 440.
— Basedowsche Krankheit und 799.
— Kropfherz und 942.
— Struma und 959.
Parathyreoideatumoren, Struma intrathoracica und, Differentialdiagnose 964.
Parathyreoidin bei Tetanie 623.
Parotitis urica 175.
Pellagra, Infantilismus und 724.
Penisaffektionen bei Gicht 173.
Pentosen 2.
Pentosurie **90**.
Perigastritis, Fettsucht und 343.
Peyersche Plaques, Basedowsche Krankheit und 780, 792.
Pharyngitis phlegmonosa, Gicht und 175.
Pharynx, Struma und 951.
Phlebitis, Gicht und 178.
Phlorrhizindiabetes 10.
Phosphaturie **254**.
— Alkali- und Kalkausscheidung bei 265, 266.
— Alkalienzufuhr bei 268, 269.
— Ammoniakausscheidung bei 267.
— ätherlösliche Substanz bei 264.
— ätiologische Einteilung 258.
— Atropin bei 268.
— Behandlung 268.
— diagnostische Bedeutung 239, 240.
— Diuretica bei 268.
— endogene 258.
— Ernährung bei 269.
— Flüssigkeitsbeschränkung bei 269.
— Harn bei 254.
— Häutchenbildung 254, 263, 264.
— Hyperacidität und 266.
— Kalkausscheidung bei 260.
— Kalkstoffwechsel 257.
— Krankheitserscheinungen bei 258, 259.
Phosphaturie,
— Magnesiumstoffwechsel 258.
— Muskelarbeit bei 269.
— Nervensystem und 265.
— Niere und 265, 267, 268.
— Oberflächenspannung des Harns bei 263, 264.
— Phosphorstoffwechsel 255.
— Säurebildung, intermediäre, bei 266, 267.
— Säuredarreichung bei 268.
— Sediment 254.
— Wesen der 264, 268.
Phosphorausscheidung, Schilddrüse und 472.
Phosphoreiweiß in der Basedowstruma und dessen Bedeutung 809.
Phosphorpräparate bei Basedowscher Krankheit 862, 874.
Phosphorsäureausscheidung, Basedowsche Krankheit und 773.
Phosphorstoffwechsel **255**.
Phosphorvergiftung, Cystinurie und 100.
Pigmentierungen,
— Addisonsche Krankheit 597.
— Basedowsche Krankheit und 775, 845.
— Nebennierenerkrankungen und 593.
Pinealis glandula 461.
Piqûrediabetes 6.
Pituitrin,
— Pituglandol und 460.
— Wirkungen 661, 662, 663.
Pleuritis, Basedowsche Krankheit und 808, 819.
Pluriglanduläre Erkrankungen endokriner Drüsen 1009.
— Basedowsche Krankheit und 830, 835, 836, 844.
— Infantilismus und 713.
Pneumonie,
— Basedowsche Krankheit und 808, 819.
— Diabetes und 48.
— Fettsucht und 342.
Pollakiurie, Basedowsche Krankheit und 772.
Polyarthritis urica (s. a. Gicht) 209.
Polydipsie,
— Akromegalie und 637.
— Basedowsche Krankheit und 772.
— Polyurie und 122, 131.
Polyneuritis, Diabetes- 54.
Polyphagie, Akromegalie und 637.
Polysarkia (s. a. Fettsucht) **297**.

Polyurie,
— Akromegalie und 637.
— Basedowsche Krankheit 772.
— Diabetes insipidus 123, 131.
— — melitus und 50.
— Hypophyse und 354, 460, 637, 662.
— physiologische und pathologische 122, 123.
— Polydipsie und 122, 131.
Potenz, sexuelle,
— Addisonsche Krankheit und 593, 597.
— Akromegalie und 636.
— Diabetes insipidus und 131.
— Dystrophia adiposo-genitalis und 353.
— Fettsucht und 349, 359.
Prognathie bei Akromegalie 632.
Pruritus,
— Basedowsche Krankheit 777.
— Diabetes und 53.
Pseudohermaphroditismus, Nebenniere und 457.
Pseudotabes acromegalica 651.
Psyche,
— Infantilismus und 689, **729**.
— kindliche 689.
Psychosen,
— Akromegalie und 649, 650.
— Basedowsche Krankheit und 768.
— Gicht und 180, 181.
— Tetanie und 609.
Pubertätsdrüse des Ovariums 463.
Puls,
— Basedowsche Krankheit 754.
— Nerveneinfluß auf den kindlichen 689.
Pulsation, Arterien-, bei Basedowscher Krankheit 756.
Pupillen,
— Adrenalinwirkung auf die 455.
— Basedowsche Krankheit und 763, 764, 766.
— Hypophysentumoren 649.
Pupillentremor bei Basedowscher Krankheit 766.
Purinbasen, Harnsäure und 184.
Purinumsatz,
— Hypophyse und 638.
— physiologischer 186.
Pyelitis, Gicht und 173.

R.

Rachitis,
— Myxoedema congenitale (infantile) und, Differentialdiagnose 563.
— Pluriglandulärinsuffizienz und 1011.
Rachitis, Tetanie und 608.
Rachitische Veränderungen bei Basedowscher Krankheit 846.
Radiumbehandlung bei Gicht 234.
Recurrenslähmung, Struma und 958.
Reiskur bei Diabetes 73.
Reitsport, Entfettung und 392.
Respirationsorgane, Basedowsche Krankheit und 772.
Retinitis diabetica 58.
Rheumatismus,
— Basedowsche Krankheit und 819.
— Gicht und 221.
Riedelsche Struma 982.
Riesenwuchs (s. a. Gigantismus) 357, **672**.
Röntgenbehandlung (s. a. Strahlenbehandlung),
— Basedowstruma 865.
— Thymushyperplasie bei Basedowscher Krankheit 867.
Röntgenuntersuchung, Struma und 961, 962.
Rosenfelds Entfettungskur 385.
Rückenmarkaffektionen, Akromegalie und 657, 658, 666.

S.

Salicylpräparate bei
— Basedowscher Krankheit 862, 874.
— Gicht 233.
Salzarme Ernährung 416.
Salzsäuremedikation bei
— Basedowscher Krankheit 874.
— Gicht 234.
Salzsäuresekretion, Basedowsche Krankheit und 771.
Salzstoffwechsel, Basedowsche Krankheit und 773.
Säuglingslaktosurie (-galaktosurie) **89**.
Schamhaare, Ausfall bei Basedowscher Krankheit 776.
Scharlach, Basedowsche Krankheit und 819.
Schilddrüse **439**.
— Adrenalin und 473.
— Aktinomykose 996.
— Anatomie 439.
— Athyreosis 443.
— Basedowsche Krankheit und 757, 787, 818.
— — Chemisches 804.
— — pathologische Anatomie 787.
Schilddrüse,
— Basedowsche Krankheit und, pathologische Physiologie 803.
— — Speicherung und Resorption von Jod und Eiweiß 806, 807 ff.
— Blut und 445.
— Blutdruck und 444.
— Chemie der 444.
— Echinokokkus 996.
— Eiweißspeicherung 806, 807.
— Epithelkörperchen und 445, 617, 620.
— Exstirpation 443.
— Gesamtumsatz und 472.
— Glykosurie und 472.
— Hyperthyreoidismus 445.
— Hypophyse und 458, 459, 460.
— Jodothyrin 444.
— Jodspeicherung 444, 806, 807.
— Knochenbildung und 445.
— Kohlehydratstoffwechsel und 471.
— Kolloid der 444.
— Kreislauf und 444.
— Kretinismus und 486, 487, 508.
— Myxödem und 549.
— Physiologie 441, 444.
— Stoffwechsel und 444, 445.
— Struma (s. a. diese) und 926.
— Syphilis der 993.
— Thymusdrüse und 447.
— Thyreoglobuline 444.
— Thyreoidin 444.
— Trypanosomiasis der 996.
— Tuberkulose 989.
— Veränderungen unter Einfluß physiologischer, pathologischer und sonstiger Faktoren 909 ff.
Schilddrüsenarterienpulsation bei Basedowscher Krankheit 756.
Schilddrüsenerkrankungen,
— Disposition zu 930.
— Einteilung 930.
— entzündliche, akute 977.
— — chronische 979.
— funktionelle 984.
— — bei Tuberkulose und Syphilis anderer Organe 995.
— maligne 996.
— syphilitische 993.
— tuberkulöse 989 ff.
Schilddrüsenfunktion, Struma und 926.
Schilddrüsenglykosurie 8.

Schilddrüsenpräparate,
— Basedowsche Krankheit und 821, 861.
— Fettsucht und 394.
— Myxödem und 566, 567 ff.
— Stoffwechsel und 573, 574, 827.
— Struma und 969, 973.
— Sympathicus und 828.
— Wirkungen 827, 828.
Schilddrüsenpulsation, Basedowsche Krankheit und 757.
Schilddrüsentheorie der Basedowschen Krankheit 810, 811, 826, 828.
Schilddrüsentumoren, Myxödem und 536.
Schlaflosigkeit, Basedowsche Krankheit und 768.
Schlafsucht,
— Fettleibigkeit und 351.
— Hypophysentumoren und 651.
Schleimdrüsen, Adrenalin und 455.
Schleimhautpigmentierungen, Basedowsche Krankheit und 775.
Schleimsekretion, Basedowsche Krankheit und 772.
Schlesingersches Phänomen bei Tetanie 606.
Schmerzen, Basedowsche Krankheit und 769.
Schrothsche Trockenkur, Entfettung durch 389.
Schrumpfniere, Gicht und 170.
Schulzesches Phänomen bei Tetanie 607.
Schustertetanie 610, 620.
Schutzkolloide 250.
Schwachsinn, Infantilismus und 736.
Schwangerschaft,
— Basedowsche Krankheit und 778, 856.
— Diabetes insipidus und 131.
— — mellitus und 52.
— Hypophyse und 459, 665.
— Lactosurie 88.
— Nebenniere und 457.
— Tetanie und 613.
Schweißabsonderung,
— Akromegalie und 635.
— Basedowsche Krankheit 769.
— Fettsucht und 350.
Schweningers Entfettungskur 385.
Schwindel bei Fettsucht 352.
Schwitzkuren bei Fettsucht 388, 389, 394.
Sedimentbildung (s. a. Konkremente) im Harn und in den Harnwegen **239**.
Sedimentum lateritium im Harn 280.
Sehnenreflexe, Diabetes und 54.
Sehnervenerkrankungen, diabetische 58.
Sehstörungen (s. a. Augenerkrankungen), Akromegalie und 642.
Sekretion, innere (s. a. Drüsen, endokrine) **437**.
— Literatur 474.
Sella turcica,
— Gigantismus und 674.
— Hypophysentumoren und 643, 648, 649.
— Röntgenbild der 647, 648.
Sensibilitätsstörungen, Basedowsche Krankheit und 769.
Serumtherapie bei Basedowscher Krankheit 869, 870.
Siechtum (s. a. Kachexie) **138**.
Simons Lipodystrophia progressiva 405.
Sklerafärbung bei Alkaptonurie 115.
Sklerodermie,
— Basedowsche Krankheit und 775, 777, 848.
— Sympathicus und 849.
— thyreogener Ursprung 848.
Spasmophile Diathese, Tetanie und 614.
Spasmophilie, physiologische, des Kindes 692.
Speicheldrüsen, Adrenalin und 455.
Speicheldrüsenerkrankungen, Gicht und 175.
Speichelsekretion, Basedowsche Krankheit und 769.
Sperminum Poehl, Wirkung 466.
Sphärolithe, Harnsäure- 281.
Splanchnicussklerose, Fettsucht und 338, 340, 341, 349, 372.
Splanchnomegalie, Akromegalie und 636, 637, 658.
Spondylarthritis uratica 167.
Sportübungen, Entfettungen unter Beihilfe von 391.
Starbildung bei Tetanie 608.
Status lymphaticus,
— Basedowsche Krankheit und 792.
— Thymusdrüse und 448.
Status thymicolymphaticus (s. a. Thymicolymphatischer Status) 716.
— Basedowsche Krankheit und 815, 817, 846.
— Pluriglandulärinsuffizienz und 1010.
Stauungsbehandlung, Biersche, bei Gicht 235.
Stauungspapille, Akromegalie und 641.
Steigkuren, Entfettung durch 391.
Steinbildung im Harn und in den Harnwegen (s. a. Konkremente) **239**, **286**.
Stellwagsches Lidsymptom bei Basedowscher Krankheit 761.
Sterilität, weibliche,
— Dystrophia adiposo-genitalis und 353.
— Fettsucht und 34.
Stickstoffumsatz,
— Adrenalin und 456.
— Basedowsche Krankheit 773.
— Hypophyse und 474.
— Keimdrüsen und 474.
— Myxödem und 545.
— Nebennieren und 473.
— Schilddrüse und 472.
Stillgeschäft, Basedowsche Krankheit und 778, 856.
Stoffwechsel,
— Addisonsche Krankheit 597.
— Adrenalin und 456, 472, 473.
— Akromegalie und 637.
— Basedowsche Krankheit 773.
— Cachexia strumipriva 554.
— Epithelkörperchen und 472.
— Gigantismus und 674.
— Hypophyse und 474, 661.
— Keimdrüsen und 474.
— Kohlehydratstoffwechsel und Gesamt- 471.
— Kretinismus und 496.
— Myxödem und 545.
— Nebennieren und 472.
— Nebennierentherapie bei Addisonscher Krankheit und 598.
— Pankreas und 473.
— Schilddrüse und 444, 472.
— Schilddrüsenpräparate (Basedowschilddrüsenpräparate) und 573, 827.
— Schilddrüsentherapie des Myxödems und 573.
— Tetanie und 608, 617, 618.
— Thymusdrüse und 447, 472.
Stoffwechselstörungen,
— Abmagerung und 423.
— diabetische **12**.
— intermediäre **93**.
Strabismus, Basedowsche Krankheit und 761.
Strahlenbehandlung (s. a. Röntgenbehandlung),
— Basedowsche Krankheit und 865, 867.
— Struma 975.

Strophantuspräparate bei Basedowscher Krankheit 875.
Struma (s. a. Kropf) 883.
— actinomycotica 996.
— Anatomie, pathologische 908.
— Ätiologie 885.
— — Bakteriologisches 888.
— — Chemisches 896.
— — Experimentelles 890.
— — Geographisch-Ethnographisches und Geologisch-Mineralogisches 885.
— — Heredität 903, 908.
— — Klinisch-Therapeutisches 895.
— — Pathologisch-Anatomisches 891.
— — Schilddrüsenparenchymschädigung 904.
— — Schilddrüsensekretresportion 905.
— — Schilddrüsenstoffwechselstörungen 906.
— — Schlußfolgerungen aus den bisherigen Forschungen 903.
— — Ursachen, primäre 904 ff., 908.
— — Ursachen, sekundäre 907.
— Basedow-, Frühoperation 863, 864.
— Basedowsche Krankheit und 757.
— Begriff 899, 900, 901.
— Blutgefäße der Umgebung 956, 960.
— Blutungen, endostrumöse 966.
— Cancroidstruma 1000.
— colloides 913.
— — Diagnose 964.
— — Jodbehandlung 971, 973.
— — metastasierende 999.
— cystica, Diagnose 965.
— Degenerationen, sekundäre 966.
— Diagnose 959.
— diffusa 912.
— — Diagnose 964.
— — Kompressionserscheinungen 954.
— — Lagebeziehungen und deren Folgen 944.
— — nodosa 920.
— Dyspnoe 955.
— Dysthyreose und 924, 925.
— Echinokokkus 996.
— Emphysem 955.
— Entzündungen der 977.
— Erstickung 956.
— fibrosa 915.
— follicularis 912.

Struma (s. a. Kropf),
— follicularis, Diagnose 964.
— Geschichtliches 883.
— Halsgefäße bei 944.
— Herz bei 936, 957.
— Horner-Claude Bernardscher Symptomenkomplex 958.
— hyperplastica (follicularis) 912.
— Hyperthyreose bei 924, 925.
— — Ätiologie 933.
— — Symptome 934.
— Hypothyreose bei 924, 925.
— — Ätiologie und Symptome 931.
— Inspektion 959.
— intrathoracica 951.
— — Diagnose 961.
— — Differentialdiagnose 963.
— — Folgezustände 953.
— — Röntgenuntersuchung 962, 963.
— Isthmusknoten 954.
— Jodbehandlung 968, 970, 971, 975.
— Jodgehalt 897, 898.
— Kochersches Drucksymptom 956.
— Kropfherz (s. a. dieses) 957.
— — hyperthyreotisches 937.
— — hypothyreotisches (dysthyreotisches) 938.
— — Kombination verschiedener Formen 941.
— Kropftod 956.
— Lagebeziehungen und deren Folgen 944.
— Larynxveränderungen 947.
— Literatur 1005.
— lymphomatosa 915, 984.
— maligna 996.
— — Cancroidstruma 1000.
— — Carcinome 997.
— — Diagnose 1001.
— — Differentialdiagnose 1003.
— — Knochenmetastasen 1003.
— — Kolloidstruma, metastasierende 999.
— — Metastasen 1003, 1004.
— — Mischformen 1000.
— — Papillome 998.
— — Parastruma carcinomatosa 999.
— — postbranchialis carcinomatosa 1000.
— — Sarkome 996.
— — Symptome 1001.
— — Therapie 1004.
— — Verlauf 1003.
— — Vorkommen 1004.
— — wuchernde Struma 998.

Struma (s. a. Kropf),
— Mc. Carrison und Messerlische Behandlung 976.
— mediana 954.
— Nebenkröpfe 954.
— Nebenschilddrüsenkompression 959.
— Nervenkompression 958, 959.
— nodosa 915.
— — Behandlung 973.
— — colloides und parenchymatosa 916.
— — Diagnose 965.
— — Kompressionserscheinungen 954.
— — Lagebeziehungen und deren Folgen 946.
— Oberhornknoten 951, 954.
— Oesophagus und 951, 959.
— Palpation 960.
— Parastruma carcinomatosa 999.
— Parathyreoideakompression 959.
— parenchymatosa 913.
— — Behandlung 973.
— — Diagnose 965.
— Pharynx und 951.
— Phosphorgehalt 899.
— Physiologie, pathologische 920.
— profunda 952.
— pyramidalis 954.
— Recurrenslähmung 958.
— retropharyngea et retrooesophagea 951.
— Riedelsche 982.
— Röntgenuntersuchung 961.
— Schilddrüsenfunktionsstörungen 926.
— — klinische Erscheinungen 931.
— Schilddrüsenpräparate bei 969, 973.
— Strahlenbehandlung 975.
— Sympathicusschädigungen 958.
— Symptome, mechanisch bedingte 955.
— — thyreotoxische 931.
— Syphilis und 993, 995.
— Tauchkropf 952, 962.
— teleangiectodes bei Basedowscher Krankheit 757, 787.
— Therapie 967, 971.
— — interne 968.
— — operative 967.
— — prophylaktische 968, 970, 976.
— — Zusammenfassung 976.
— Thyreoptose 951.
— Thyreosen und 927.
— Trachealkatarrh 955.

Struma (s. a. Kropf),
— Trachealverschiebung (-veränderungen) 947, 960.
— Trinkwasserätiologie 886.
— Trypanosoma cruzi und 996.
— Tuberkulose der 989 ff.
— vasculosa 914.
— Venenkompression 956.
— Vorkommen 884.
— wuchernde (Langhans) 998.
Strumektomie,
— Basedowsche Krankheit und 863.
— Kropf und 967.
Strumitis
— acuta 977.
— chronica 979.
— — Anatomie, pathologische 980, 985.
— — Ätiologie 986.
— — Gefäßveränderungen 982.
— — interstitielle Veränderungen 980.
— — Klinik 982.
— — leichtere Fälle 984.
— — parenchymatöse Veränderungen 981.
— — Pathogenese 986.
— — Prognose 989.
— — Therapie 989.
— syphilitica 993.
— tuberculosa 989, 992.
Strychnin bei Diabetes insipidus 136.
Suggestibilität, Kindheit und 690.
Sympathicus,
— Addisonsche Krankheit und 595.
— Adrenalin und 452.
— Basedowsche Krankheit und 801, 847.
— Blutserum Basedowkranker und 828.
— chromaffines Gewebe des 584, 585, 586.
— Herz (Gefäßsystem) in der Kindheit unter Einfluß des 689.
— Pituitrinwirkung auf den 662, 663.
— Schilddrüsenpräparate und 828.
— Sklerodermie und 849.
— Zuckerstich und 467, 468.
Sympathicuscentrum, Glykosurie und 468.
Sympathicusoperationen bei Basedowscher Krankheit 876.
Sympathicusschädigungen, Struma und 958.
Syphilis, Akromegalie und 654, 668.
Syphilis,
— Basedowsche Krankheit und 819, 820.
— Diabetes insipidus und 131.
— — mellitus und 35.
— Dystrophia adiposo-genitalis und 356.
— Infantilismus und 724.
— Myxödem und 536, 555.
— Schilddrüse (Struma) und 993, 995.
Syringomyelie, Akromegalie und, Differentialdiagnose 666.
Syzygium jambolanum bei Diabetes 75.

T.

Tachykardie, Basedowsche Krankheit und 754, 842.
Talgabsonderung bei Fettsüchtigen 350.
Talgdrüsensekret, ochronotische Färbung 114, 116.
Taubstummheit, Kretinismus und 490.
Tauchkropf 952, 962.
Tetanie **601**.
— Atmung 607.
— Aussehen, äußeres 607.
— Basedowsche Krankheit und 766, 844.
— Beruf 610.
— Blut bei 607.
— Centralnervensystem 609.
— Chvosteksches Phänomen 607.
— Cyanose 607.
— Diagnose 620.
— Dyspnoe 607.
— elektrische Übererregbarkeit motorischer Nerven 606.
— Epilepsie und 609.
— — Differentialdiagnose 621.
— Epithelkörperchen und 442, 601, 614, 616, 618.
— — entgiftende Funktion 617.
— Epithelkörperimplantation bei 624.
— Erbsches Phänomen bei 606.
— experimentelle 603.
— Formen 609.
— Formes frustes 621.
— gastrische 611.
— — Behandlung 623.
— Geschlechtssphäre des Weibes und 613.
— Glykosurie und 608.
— Haare bei 608.
— Haus- und Familienerkrankungen 610.
— Histologisches 615.
— Historisches 601.
Tetanie,
— Hydrotherapie 623.
— Hysterie und, Differentialdiagnose 621.
— idiopathische 609.
— — Symptome 610.
— Infektionskrankheiten und 611.
— Intoxikation und 612.
— Jahreszeiten und 609, 610.
— Kalkstoffwechsel bei 608.
— Kalktherapie 623.
— Katarakt bei 608.
— Kindertetanie 613.
— — diuretische Behandlung 623.
— Knochenwachstum 608.
— Kropfhypothese 610.
— Kropfoperationen und 614, 615, 616.
— Lactation und 613.
— Laryngospasmus 607.
— Literatur 624.
— Lymphocytose 608.
— Magendarmkrankheiten und 611.
— Magendarmtrakt 607.
— Maternitätstetanie 613.
— — Behandlung 623.
— mechanische Übererregbarkeit der Nerven und Muskeln 607.
— Menstruation und 613.
— Muskelkrämpfe 604.
— Muskellähmungen bei 609.
— Nägel bei 608.
— Nephritis und 612.
— Organotherapie 623.
— Osteomalacie und 608.
— Parästhesien 610.
— pathologische Anatomie 615.
— Prognose 621.
— Psychosen und 609.
— Puls 607.
— Rachitis und 608.
— Rezidive 610.
— Schlesingersches Phänomen 606.
— Schulzesches Phänomen 607.
— Schustertetanie 610, 620.
— Schwangerschaft und 613.
— Schweißsekretion 608.
— Sedativa bei 623.
— Spasmophilie und 614.
— Stoffwechsel und 617, 618.
— strumipriva 614.
— Symptome 604.
— Temperatur bei 608.
— Tetaniegift 617.
— tetanoider Symptomenkomplex 621.
— Tetanus und, Differentialdiagnose 620.
— Therapie 623.

Tetanie,
— Tiererkrankungen, experimentelle 603, 604.
— trophische Störungen 608.
— Trousseausches Phänomen 605.
— Tuberkulose und 612.
— Vagotonie bei 607.
— Vergiftungshypothese 610.
— Verlauf 621.
— Vorkommen 610.
— Zähne bei 608.
— Zwerchfellkrämpfe 607.
Tetanus, Tetanie und, Differentialdiagnose 620.
Thymicolymphatischer Status 716.
— Aorta und Gefäßapparat 718.
— Beckenveränderungen 717.
— Begriff 716.
— Chloroformtod und 721.
— Chlorose 716, 720.
— Diagnostisches 719.
— Genitalapparat 718, 719, 721.
— Herz und 718.
— Infantilismus und 716, 720.
— Körpergröße 719.
— Lymphapparat 716.
— Pathogenese 721, 722, 723.
— Pluriglandulärinsuffizienz und 1010.
— Psyche 719.
— Skeletwachstum 717.
— Thoraxveränderungen 717.
— Thymus 716, 721, 722.
Thymusbestrahlung bei Basedowscher Krankheit 867.
Thymusdrüse,
— Asthma thymicum 447.
— Basedowsche Krankheit und 448, 792, 846.
— — Ätiologisches 823, 824.
— — pathologische Physiologie 814, 815, 817.
— Entstehung, Entwicklung und Anatomie 445, 446.
— Exstirpation 446, 447.
— Gesamtumsatz und 472.
— Hyperplasie der 447.
— Hypophyse und 460.
— Kalkstoffwechsel und 447.
— Kastration und 447.
— Keimdrüse und 465, 721, 723.
— Kretinismus und 509.
— Kropfherz und 942.
— Myxoedema congenitale (infantile) und 565.
— Nebennieren und 447.
— Physiologie 446.
— Schilddrüse und 447.
— Status lymphaticus und 448.
Thymusdrüse, Thymustod 448, 721.
Thymusexstirpation,
— Basedowsche Krankheit und 864.
— experimentelle 722.
Thymushyperplasie, Struma intrathoracica und, Differentialdiagnose 964.
Thymuspräparate bei Basedowscher Krankheit 872.
Thymustod 448, 721.
Thymusvergrößerung (s. a. Thymusdrüse), Basedowsche Krankheit und 781, 785, 786.
Thyreoglobulin, Jodgehalt desselben in Basedowstrumen 804, 805.
Thyreoidea (s. a. Schilddrüse), Infantilismus und 696.
Thyreoidektomie und ihre Folgen 443.
Thyreoidin 444.
— bei Myxödem 567.
Thyreoidinbasedow 821.
Thyreoidismus 970, 972.
— Schilddrüsentherapie und 574.
Thyreoiditis acuta 977.
— Myxödem und 536, 555.
Thyreoiditis chronica 979.
— Anatomie, pathologische 980, 985.
— Ätiologie 986.
— Gefäßveränderungen 982.
— interstitielle Veränderungen 980.
— Klinik 982.
— leichtere Fälle 984.
— parenchymatöse Veränderungen 981.
— Pathogenese 986.
— Prognose 989.
— Therapie 989.
Thyreonucleoproteid in der Basedowstruma und dessen Bedeutung 809.
Thyreoptose 951.
Thyreosen 840.
— Basedowsche Krankheit und 849.
— Diagnose 853.
— Struma und 927.
Tic général, Infantilismus und 738.
Tonsillektomie, Basedowsche Krankheit und 857.
Tonsillen, Basedowsche Krankheit und 780, 792.
Tophi arthritici 149.
Toxine, Basedowsche Krankheit und 819, 821.
Trachea, Struma und 947, 960.
Trachealkatarrh, Struma und 955.
Tracheostenose,
— Basedowsche Krankheit und 772.
— Strumitis chronica und 983.
Tremor bei Basedowscher Krankheit 766.
Trockenkur, Schrothsche, Entfettung durch 389.
Tropfenherz, thymicolymphatischer Status und 718.
Trousseausches Phänomen bei Tetanie 605.
Trypanosoma cruzi in der Schilddrüse 996.
Tuberkulose,
Basedowsche Krankheit und 819.
— Fettsucht und 331.
— Infantilismus und 695, 724.
— Myxödem und 536.
— Schilddrüse (Struma) und 989, 995.
— Status thymicolymphaticus und 720.
— Tetanie und 612.
Tumoren maligne, und Abmagerung 423.
Typhus, Basedowsche Krankheit und 819.

U.

Überanstrengungen, Basedowsche Krankheit und 819.
Überernährungskuren **424**, 425, 426.
Übererregbarkeit,
— Basedowsche Krankheit und 767.
— elektrische, motorischer Nerven bei Tetanie 606.
— kindliche 989.
— mechanische, der Muskeln und Nerven bei Tetanie 607.
Ulcus perforans, Diabetes und 54.
Umbersche Entfettungskur 382.
Unterernährung (s. a. Magerkeit) 412.
Unterhautfettgewebe, Basedowsche Krankheit und 775.
Urämie, Basedowsche Krankheit und 771.
Uraturie **280**.
— diagnostische Bedeutung 240.
— Eiweiß im Harn bei 284.
— Ernährung bei 285.
— Flüssigkeitszufuhr bei 285.
— Gicht und 285.
— Harnsäure, Herkunft und Entstehung 184, 281.
— — Lösungszustand und Löslichkeit 282.

Uraturie,
— Harnsäure, Übergang aus dem Blut in den Harn 281.
— Harnsäurekrystalle 280.
— Kartoffeldiät bei 285.
— Kochsalzzufuhr bei 285.
— Kolloidzustand des Harns bei 284.
— Oberflächenüberzug des Harns bei 280.
— Obstkuren bei 285.
— Sediment und 280, 281.
— Sedimentbildung 284, 285.
— Sphärolithe 281.
— Therapie 285.
— Urate, Lactim- und Lactamform 193, 282.
— Ziegelmehlsediment 280.
Urethritis, Gicht und 173.
Urikämie (s. a. Gicht) 190, 191.
Urikolithiasis 217.
Urin (s. a. Harn), Acetonkörpergehalt im Hungerzustand 410, 411.
Urticaria,
— Basedowsche Krankheit und 777.
— Cystinurie und 103.
Uterus, Adrenalinwirkung auf den 454.

V.

Vagantenglykosurie 11.
Vagotonie, Tetanie und 607.
Valeriana bei Basedowscher Krankheit 873.
Varicen der unteren Extremitäten bei Fettsucht 339, 351.
Vasculäre Symptome der Basedowstruma 758.
Vasodilatin der Nebennierenrinde 457.
Vasomotoren, Basedowsche Krankheit und 769.
Vasomotorenneurose bei Basedowscher Krankheit 850.
Vegetarische Kuren, Entfettung durch 386.
Vegetationen s. a. Adenoide.
Vegetatives Nervensystem **452**.
— Adrenalin (s. a. dieses) und 454.
— autonomes und sympathisches System 453.
— endokrine Drüsen und 437, 439.
— Giftwirkungen auf das 453.
— hemmende und fördernde Nervenfasern 454.
Venenektasien am Brustkorb bei Fettsucht 351.
Venenpulsation, Basedowsche Krankheit und 756.
Verdauungskanal, Adrenalinwirkung auf den 454.
Verdauungsstörungen, Basedowsche Krankheit und 770.
Vergiftungsglykosurien 7.
Vigoureuxsches Symptom bei Basedowscher Krankheit 769.
Vitiligo bei Basedowscher Krankheit 777.

W.

Wachstum,
— Akromegalie und 664, 665.
— Aminosäuren und 686.
— Epiphyse und 462.
— Faktoren desselben 684.
— Hypophyse und 459, 628, 661, 712, 713.
— Infantilismus und 684, 693.
— Keimdrüsen und 662, 687, 688, 712, 713.
— Kindheit und 684.
— Konstitution und 684, 685.
— Lipoide und 687.
— Nahrungseinschränkung und 687.
— Nebenniere und 457.
— Sekretion, innere und 685, 693.
Wärmehaushalt, Adrenalin und 588.
Wasserstoffwechsel,
— Blutwasser 122.
— Diabetes insipidus (s. a. diesen) 123.
— Gewebswasser 122.
— Harnwasser und Kotwasser 121.
— Oxydationswasser 121.
— perspiratorische Wasserabgabe 121.
— Physiologie und Pathologie **121**.
— Polyurie 122, 123.
Weir-Mitchellsche Mastkur 425.

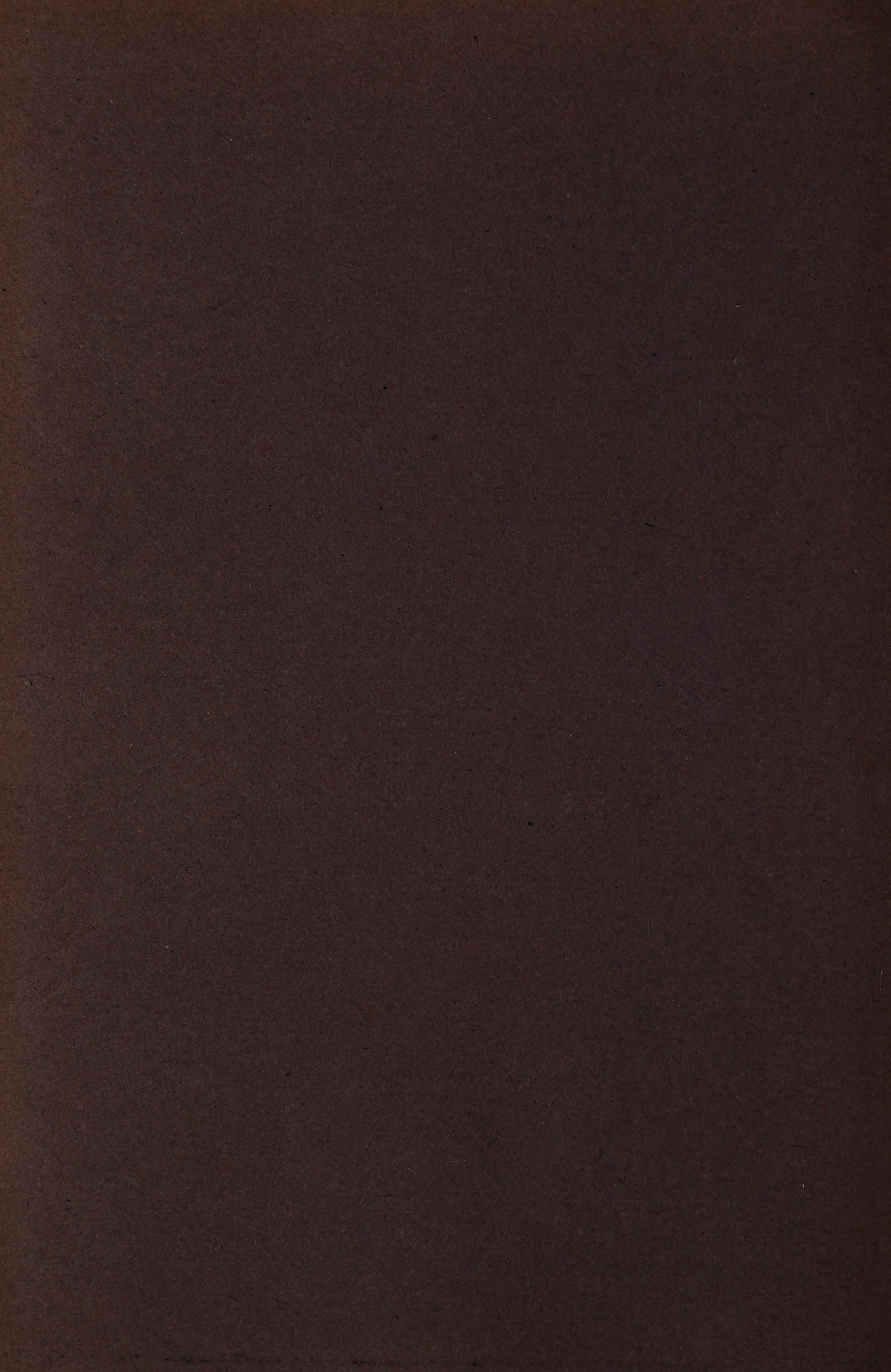
X.

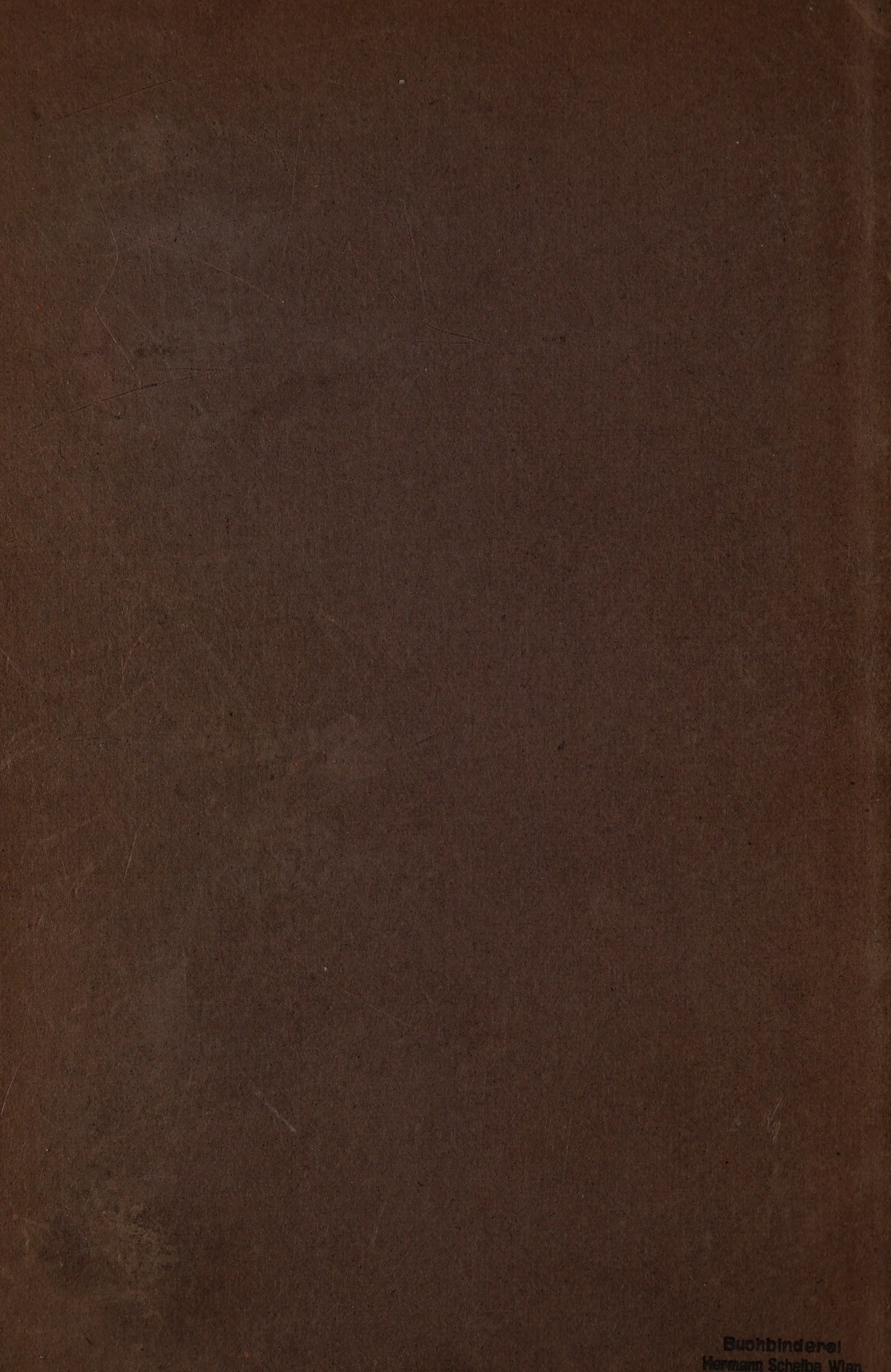
Xanthome bei
— Akromegalie 635.
— Diabetes 53.

Z.

Zähne,
— Basedowsche Krankheit und 777.
— Tetanie und 608.
Zahnentwicklung, Hypophyse und 459.
Ziegelmehlsediment im Harn 239, 280.
Zimmergymnastik, Entfettung und 392.
Zirbeldrüse 461.
Zitterschrift bei Basedowscher Krankheit 766.
Zucker,
— Abbau und Aufbau 4.
— Arten 1.
— Dextrose 1.
— Doppelzucker 2.
— Eiweiß- 2.
— Fett- 3.
— Galaktosen 1.
— Glycerin 3.
— Hexosen 1.
— Lävulose 1.
— Mannose 1.
— Neubildung von 2.
— — Ort derselben 3, 4.
— Pentosen 2.
Zuckercentrum 468.
Zuckerkrankheit (s. a. Diabetes melitus) **1**.
Zuckerspiegel des Blutes, Akromegalie und 637.
Zuckerstich,
— Claude Bernards 467.
— Leber und 467, 468.
Zuckerstoffwechsel, Dystrophia adiposogenitalis und 661, 662.
Zunge bei Akromegalie 632.
Zungenbalgdrüsenhyperplasie bei Basedowscher Krankheit 780, 792.
Zungentremor bei Basedowscher Krankheit 766.
Zwerchfellkrämpfe bei Tetanie 607.
Zwerchfellzittern bei Basedowscher Krankheit 772.
Zwergwuchs,
— Differentialdiagnose gegen
— — Kretinismus 518.
— — Myxoedema congenitale (infantile) 562, 563.
— hypophysärer 698.
— — Behaarung 699.
— — Dysgenitalismus (Dystrophia adiposo-genitalis) und 704, 712.
— — Epiphysenfugen 702.
— — Fettpolster 698.
— — Geroderma genito-dystrophicum 696.
— — Geschlechtsorgane 698, 699.
— — Gesichtsausdruck 698.
— — Gesichtsbildung 701.
— — Hände und Füße 699.
— — Hydrocephalus 704.
— — Hypophysenveränderungen 703, 704.
— — Keimdrüsen 703.
— — Körpergröße 698.
— — Lebensdauer 705.
— — Schädelbildung 699, 700.
— — Senilität, prämature 705.

Druck von Christoph Reisser's Söhne, Wien V.




Buchbinderei
Hermann Scheibe Wien